

KONTROLLPARAMETER BEI DER BEHANDLUNG
DER SCHILDDRÜSENUNTERFUNKTION IM KINDES-
ALTER

PRÜFUNG VON $PB^{127}I$, SERUM- CHOLESTERIN,
WACHSTUM UND KNOCHENREIFUNG

WOLF BELLMANN

1972

1973

AUS DER HAUNERSCHEN KINDERKLINIK DER UNIVERSITÄT
MÜNCHEN

Direktor: Professor Dr. K. Betke

KONTROLLPARAMETER BEI DER BEHANDLUNG
DER SCHILDDRÜSENUNTERFUNKTION IM KINDESALTER

PRÜFUNG VON $PB^{127}I$, SERUM-CHOLESTERIN,
WACHSTUM UND KNOCHENREIFUNG

Inaugural - Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde in der gesamten Medizin
verfasst und einer Hohen Medizinischen Fakultät der
Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von
W o l f B e l l m a n n
aus Dresden

München 1972

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität
München

Berichterstatter:	Prof. Dr. K. Betke
Mitberichterstatter:	Priv. Doz. Dr. O. Butenandt
Dekan:	Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 27.3.1973



INHALTSVERZEICHNIS

Seite

EINLEITUNG

5

LITERATURÜBERSICHT

1. Definition und klinische Symptome der verschiedenen Schilddrüsenunterfunktionen	7
a) primäre Hypothyreose	7
b) sekundäre Hypothyreose	8
c) blande Struma	8
2. Röntgenologische Befunde bei verschiedenen Schilddrüsenunterfunktionen	10
3. Laboratoriumstechnische Befunde bei Schilddrüsenunterfunktionszuständen	13
a) Hormonjod	13
b) Trijodthyronin-Test	14
c) Grundumsatz	15
d) Serum-Cholesterin	15
e) GOT, GPT, alkalische Phosphatase, Kreatinin	16
f) Achilles-Sehnen-Reflexzeit	16
g) Radiojodtest	16
h) Suppressionstest	16
i) TSH-Test	17
j) Szintigraphie	17
4. EKG bei Hypothyreosen	17
5. Behandlung der Schilddrüsenunterfunktion	17
a) Schilddrüsenhormone und Jod	17
b) Kombinationspräparate	18
c) Behandlungsergebnisse	19
Hypothyreose	19
blande Struma	21
6. Dosierung von Hormonpräparaten	21
a) Kontrollparameter	21
b) einschleichende Dosierung	23
c) Zeichen der Überdosierung	23
d) weitere Dosierungsvorschläge	24
e) Schlußfolgerung	24

	Seite
UNTERSUCHUNGSGUT UND METHODIK	
1. Patienten	26
2. Methodik	29
ERGEBNISSE	
I primäre Hypothyreose	32
II sekundäre Hypothyreose	37
III blande Struma	38
DISKUSSION	
I primäre Hypothyreose	41
II sekundäre Hypothyreose	56
III blande Struma	58
ZUSAMMENFASSUNG	62
TABELLEN UND ABBILDUNGEN	65
LITERATUR	81

E I N L E I T U N G

Genauso wie beim Erwachsenen stellen auch im Kindesalter die Schilddrüsenstörungen den Hauptanteil aller Erkrankungen der innersekretorischen Drüsen. Während beim Erwachsenen die Strumen überwiegen sind im Kindesalter die Hypothyreosen vorherrschend. Bei der kindlichen Hypo- und Athyreose wird der klinische Symptomenkomplex, abhängig von der Schwere der Störung, von einfacher Hyperplasie der Schilddrüse (Struma) bis zum vollen Bild des Kretins reichen. Für den wachsenden Organismus können die Schilddrüsenhormone zusätzlich als Reifungshormone gelten, da sie sowohl auf das Wachstum als auch auf die Ausreifung des Zentralnervensystems (ZNS) unterstützend einwirken. Eine bis etwa zum Abschluß des 2. Lebensjahres unbehandelte oder ungenügend behandelte schwere Hypothyreose oder Athyreose ruft irreversible Schädigungen des ZNS hervor, die im Laufe der Jahre die Grade der Imbezillität und Idiotie erreichen. Aber auch während der gesamten Wachstumsperiode müssen dem Organismus unbedingt ausreichend Schilddrüsenhormone zur Verfügung stehen, da ein länger bestehender Schilddrüsenhormonmangel einen Minderwuchs zur Folge hat, der selbst durch nachfolgende entsprechende Behandlung nicht aufgeholt werden kann (39). Deshalb muß gerade beim Kind die Diagnose einer Hypothyreose möglichst frühzeitig gestellt und eine volle Substitutionsbehandlung angestrebt werden; nur dann wird der klinische Symptomenkomplex völlig verschwinden, ein normales Wachstum erzielt und eine irreversible Schädigung des ZNS weitgehend verhindert.

Es wurde mir zur Aufgabe gestellt, verschiedene Parameter des Schilddrüsenfunktionszustandes auf ihre Brauchbarkeit für die Diagnosestellung und Behandlungskontrolle der primären und sekundären Hypothyreose sowie der blanden Struma zu prüfen. Folgende Parameter werden untersucht: proteingebundenes 127 Jod im Serum (PBI), Serum-Cholesterin, die Transaminasen GOT und GPT sowie Gewicht, Knochenalter, Längenalter und die Zuwachsraten des Knochen- und Längenalters. Ich versuche insbesondere zu ermit-

teln, ob beim wachsenden Organismus mit Hilfe des klinischen Befundes und der laboratoriumstechnischen Daten, wie z. B. PBI und Serum-Cholesterin, die Diagnose der oben genannten Schilddrüsenstörungen sicher gestellt und deren Behandlung erfolgreich durchgeführt werden kann, oder ob diese Parameter hierzu von Wachstumsparametern, wie z. B. Knochenalter und Längenalter, ergänzt werden müssen.

L I T E R A T U R Ü B E R S I C H T

1. Definition und klinische Symptome der verschiedenen Schilddrüsenunterfunktionen

a) primäre Hypothyreose

Bei der primären (thyreogenen) Hypothyreose ist die Schilddrüse aus verschiedenen Gründen nicht fähig, ausreichend Schilddrüsenhormone zu produzieren. Die Hypophyse versucht durch eine vermehrte Thyreotropinsekretion die erkrankte Schilddrüse anzuregen. Die noch funktionstüchtigen Schilddrüsenreste sind aber nicht in der Lage den Stoffwechselbedarf an Schilddrüsenhormonen zu decken. Es manifestiert sich eine Hypothyreose, deren klinischer Symptomenkomplex in Zusammensetzung und Ausprägung, je nach Schwere und Dauer der Einwirkung des Hormonmangels, beträchtlich variiert. Besonders wenn noch Reste funktionierenden Schilddrüsenorgans vorhanden sind, sind die Symptome der Hypothyreose oft recht bescheiden und damit um so vieldeutiger (74). Nach den Angaben der Literatur wird die Schilddrüsenunterfunktion deshalb viel zu häufig nicht oder erst spät erkannt (30,32,54,55,61).

Zu den frühesten Symptomen im Säuglingsalter gehören ein Icterus neonatorum prolongatus von mehr als 10 Tagen, eine myxödematös vergrößerte Zunge, Trägheit und kalte Haut. Später sind die Säuglinge und Kleinkinder fast immer obstipiert und kälteempfindlich und haben oft eine Anämie mit blasser Haut und brüchigen Nägeln. Bei etwa 13 % der Patienten mit einer Hypothyreose bildet sich ein Myxödem aus (21), das eine rauhe Stimme, Lidödeme, Mittelohrschwerhörigkeit, teigige Haut und Gewichtszunahme zur Folge hat. Der Muskeltonus ist in der Regel hypoton, kann aber bei angeborener Athyreose auch gesteigert sein. Auch ausgeprägte Zerebralschäden mit dem Bild der infantilen Zerebralparese sind bei Hypothyreosen schwerster Form beschrieben worden (60,70). Neben diesen, in verschiedenen Kombinationen auf-

tretenden Symptomen, weisen die älteren Kinder einen leichten bis schweren Minderwuchs auf. Ferner ist durch viele Untersuchungen sowohl experimentell (10) als auch klinisch (2,42,60,71) erwiesen, daß die Schilddrüsenunterfunktion zu einer gestörten Entwicklung des ZNS führen kann, die bei unbehandelten oder ungenügend behandelten Patienten zur Imbezillität führt.

Zusammenfassend wurden Myxödem, große Zunge, hartnäckige Obstipation, Minderwuchs, Trägheit sowie die später noch angeführte röntgenologisch festgestellte rückständige Knochenkernentwicklung in der Hypothyreosedagnostik als Symptome 1. Ordnung bezeichnet (61).

b) sekundäre Hypothyreose

Bei der sekundären Hypothyreose ist die thyreotrope Stimulierung der an sich intakten Schilddrüse ungenügend. Hypophysenvorderlappen (HVL)-Insuffizienz, HVL-Tumoren und Hirntumoren können Ursache der mangelnden Sekretion des hypophysären thyreotropen Hormons (TSH) oder des übergeschalteten hypothalamischen Thyreotropin-releasing-factors (TRF) sein.

Der Ausfall des Hypothalamus ist für die Schilddrüsenfunktion nicht so schwerwiegend wie derjenige der Hypophyse (27). Auch bei völligem Fehlen des TSH verbleibt der Schilddrüse immer noch eine Basisfunktion von 10 - 20 % der Norm (21). Der Grad der Hypothyreose kann deshalb in beiden Fällen nur ein mittlerer sein mit entsprechend geringer Ausbildung der oben genannten klinischen Symptome. Daraus können Schwierigkeiten bei der Diagnose entstehen. So wurde berichtet (74,75), daß sich unter dem klinischen Erscheinungsbild einer vegetativen Dystonie oft die sekundäre Form der Hypothyreose verbergen kann.

c) blande Struma

Jede sicht- und tastbare Vergrößerung der Schilddrüse wird als Struma bezeichnet. Ist die Struma weder entzünd-

lich, noch maligne, noch mit einer Hypo- oder Hyperthyreose verbunden, wird von einer blanden Struma gesprochen. Nach einer Literaturangabe (20) entsprechen etwa 80 % aller Schilddrüsenvergrößerungen, gemäß dieser Definition, einer blanden Struma.

Unabhängig von den einzelnen ätiologischen strumaauslösenden Faktoren, die verschiedentlich (19,20,29,50) diskutiert wurden, ist der Mangel an Schilddrüsenhormonen im Blut, genauer die Verminderung der freien, biologisch aktiven Schilddrüsenhormone, der Ausgangspunkt für die Entstehung der blanden Struma. Dieser Hormonmangel aktiviert nach dem Rückkopplungsprinzip Hypothalamus und Hypophyse und führt schließlich zu einer vermehrten TSH-Sekretion, der pathogenetischen Endstrecke fast aller endemischen und sporadischen Strumen (57). Durch diese thyreotrope Stimulation versucht der Organismus über eine kompensatorische Hyperplasie der Schilddrüse das Hormondefizit auszugleichen. Reicht diese Kompensation aus, so wird die euthyreote Stoffwechsellage wiederhergestellt, und man spricht von einer "sogenannten euthyreoten" oder blanden Struma. Wenn das Kompensationsziel nicht erreicht wird, so bleibt ein Schilddrüsenunterfunktionszustand bestehen, und es entsteht der hypothyreote Kropf. Dieser wird häufig bei Jodfehlverwertungen (12) und bei Kretins angetroffen. Seit der systematischen Durchführung der Kropfprophylaxe in ausgesprochenen Jodmangelgebieten spielen letztere wohl keine bedeutende Rolle mehr für die Ätiologie des hypothyreoten Kropfes.

Während einerseits (29) die Strumen im Wachstumsalter als durchweg euthyreot und nur ausnahmsweise als hypothyreot bezeichnet wurden, konnte andererseits (19,51) gezeigt werden, daß klinisch euthyreote Patienten mit blanden Strumen einen gewissen Mangel an zirkulierenden Schilddrüsenhormonen im Vergleich zu einem Normalkollektiv aufwiesen. (Soweit diagnostiziert, wurden bei letzteren die Jodfehlverwertungen nicht berücksichtigt und nur Patienten mit reinem Jodmangel

erfaßt). Aufgrund dieser Ergebnisse sollte die Bezeichnung euthyreote Struma besser vermieden und durch die Begriffe "sogenannte euthyreote Struma", einfacher Kropf oder blande Struma ersetzt werden.

Bei der blanden Struma finden sich folgende klinische Symptome: Zunahme des Halsumfangs, Druck- und Engegefühl am Hals, Schluckbeschwerden, Atemnot und Häusperzwang. Eine Zunahme dieser Beschwerden bei psychischen und körperlichen Belastungen sowie prämenstruell, wird beobachtet.

Bei der Pubertätsstruma ist die Hyperplasie normalerweise passagerer Natur und ein euthyreoter Stoffwechselzustand in der Regel wiederhergestellt; klinische Zeichen einer Schilddrüsenunterfunktion fehlen bei dieser Strumaform praktisch immer (50,61,64). Es zeigte sich, daß die jugendlichen Kropfträger in den ersten Jahren nach der Pubertät sogar größer sind als schilddrüsengesunde Gleichaltrige (29).

Bei den Jodfehlverwertungen, die offensichtlich nur partiell sind, sind Hypothyreosezeichen meist nur angedeutet oder fehlen ganz. Es wurde berichtet (64), daß Kleinwuchs und Intelligenzdefekte in der Regel auch hier auftreten, allerdings fast nie so frühzeitig erkennbar und so deutlich ausgeprägt wie bei den Fällen von angeborener Hypo- und Athyreose.

2. Röntgenologische Befunde bei verschiedenen Schilddrüsenunterfunktionen

Röntgenologisch können bei dieser Schilddrüsenfunktionsstörung neben einem retardierten Knochenalter Deformitäten der Hüfte, der Lendenwirbelsäule oder des Schädels gefunden werden. Auch von einer retardierten Zahnentwicklung bei hypothyreoten Kindern wird berichtet (2).

a) Pubertätsstruma, hypothyreote Struma, Vollbild der Hypothyreose

Während bei der Pubertätsstruma mit euthyreoter Funktionslage eine Abweichung des Knochenalters vom chronologischen

Alter nicht zu erwarten ist (64), kann bei der hypothyreoten Struma (64) und ganz besonders beim Vollbild der Hypothyreose (Athyreose) (7,33,39,60,61) röntgenologisch eine rückständige Knochenkernentwicklung festgestellt werden. Dabei gilt als für die Hypothyreose typische Relation, daß das Knochenalter stärker als das Längsalter retardiert ist (13,47).

b) erworbene Hypothyreose

Die Knochenkernentwicklung ist hier einerseits ein wichtiger Parameter für die Diagnosestellung der Schilddrüsenunterfunktion, andererseits läßt sich aus dem Grad der Knochenretardierung der Zeitpunkt, wann der Schilddrüsenhormonmangel manifest wurde, herleiten (60,70). Der durch die Krankheitsgeschichte festgelegte Zeitpunkt wird dadurch bekräftigt.

c) pränatale Hypothyreose

Mit Hilfe entsprechender Röntgenbefunde werden bei athyreoten Kindern Fälle von pränataler Hypothyreose nachgewiesen (2,6,60,70). Die Geburtslänge dieser Patienten mit intrauteriner Hypothyreose ist normal oder sogar überdurchschnittlich (2). Eine Beziehung zwischen der Stärke der Retardierung der Knochenentwicklung zum Zeitpunkt der Geburt und dem Umfang der Hirnschädigung wurde gefunden (60). Je stärker die intrauterine Hypothyreose ist, was sich am Grad der Knochenretardierung ablesen läßt, desto schlechter vollzieht sich die geistige Entwicklung für den Patienten. Bei schwerster pränataler Hypothyreose mit einem Geburtsstand der Knochenentwicklung unter dem 8. Fetalmot, kann trotz früher und ausreichender Behandlung nie ein normaler Intelligenzquotient erreicht werden. Für diese Patientengruppe ist die Knochenalterbestimmung folglich nicht nur ein wichtiger Parameter für das Erkennen einer Schilddrüsenunterfunktion, sondern es lassen sich mit ihrer Hilfe auch gleichzeitig Aussagen über die zu erwartende

geistige Entwicklung machen.

d) hypophysärer Minderwuchs

Bei den hypophysären Zwergen wird eine dem chronologischen Alter zum Teil beträchtlich nachhinkende Knochenreifung gefunden. Die Längenwachstumsaussichten werden als um so besser beschrieben, je größer die Diskrepanz zwischen Knochenalter und chronologischem Alter ist (45).

e) Meßobjekt für die Skelettreifung

Als repräsentatives Meßobjekt für die Skelettreifung wird im allgemeinen eine Röntgenaufnahme der Knochen der Hand und des Handgelenks empfohlen (13,39,46,47). Da sich beim Säugling aber bei Anwendung dieser Methode Schwierigkeiten ergeben (33), wird von anderen Autoren zur Beurteilung der Knochenkerne, speziell beim jungen Säugling, das Röntgenbild von Fuß, Knie und Schulter der Handwurzelaufnahme vorgezogen (60,61,70).

f) Brauchbarkeit und Bedeutung der Bestimmung des Knochenalters

Eine Einschränkung erfährt die Deutung des Knochen- und Längenalters während der Pubertät dadurch, daß der bei jedem Individuum deutlich sichtbare Wachstumsgeschwindigkeitsgipfel zu jener Zeit, nie der aus einer Querschnittsuntersuchung hervorgehenden abgeflachten und verbreiterten Standardmittelkurve folgen wird (46,47). Vor der Pubertät wird die Knochenentwicklung als der einfachste Maßstab für die Reife- oder Entwicklungsstufe angesehen (46). Verzögerung oder Vorseilung haben für das Knochenalter eine größere Aussagekraft als für das Längenalter, da das endgültige Skeletalter, das erreicht wird, für alle Jungen und Mädchen das gleiche ist, während die Endlänge, mitbestimmt vom Erbgut, variieren wird (47).

3. Laboratoriumstechnische Befunde bei Schilddrüsenunterfunktionszuständen

a) Hormonjod

Die chemische Bestimmung des eiweißgebundenen, nicht radioaktiven Jods (PB^{127}I = Protein-bound Iodine) im Serum erfaßt alle organischen Jodverbindungen des Blutes und gibt damit einen brauchbaren Anhaltspunkt für die im Blut kreisenden Schilddrüsenhormone, die den größten Teil des Serumjods ausmachen (35). Eine Reihe von Autoren (6,16,17,35,51,55,60) hält die mikrochemische Bestimmung des PBI im Serum für die zuverlässigste Routinemethode zur Beurteilung der Schilddrüsenfunktion. Lediglich bei Neugeborenen lassen sich die ermittelten PBI-Werte nur schwer deuten, da durch den Einfluß mütterlicher Östrogene das PBI in den ersten sechs Lebenswochen erhöht ist (35). Später wurde keine Altersabhängigkeit gefunden (5,19,35,44). Geschlechtsunterschiede der PBI-Werte existieren ebenfalls nicht (35,62).

Der Wert der PBI-Bestimmung wird vor allem durch an Eiweiß gebundene jodhaltige Substanzen endogenen (Hormonmetabolite) und exogenen (jodhaltige Medikamente, Röntgenkontrastmittel) Ursprungs eingeschränkt (16,17,27,35,61,74). Neben diesen jodhaltigen Substanzen sind auch andere Stoffe (z. B. Corticosteroide) bekannt (17), die die spezifischen Bindungsträger besetzen und die Schilddrüsenhormone verdrängen können. Quantitative Veränderungen der hormonbindenden Eiweißkörper in der Schwangerschaft und nach Östrogentherapie (4,17,35) sowie bei einigen extrathyreoidalen Erkrankungen (35) stellen eine weitere Fehlerquelle dar. Darüber hinaus kann nicht bei allen Patienten mit einer konstanten thyroxinbindenden Kapazität des Serum-TBP (thyroxinbindenden Proteins) gerechnet werden, nachdem Fälle von erniedrigter (65) und von erhöhter (4,65) TBP-Kapazität bei normaler Schilddrüsenfunktion und auch sonst gesunden Personen mitge-

teilt wurden.

Es wird auch darauf hingewiesen, daß ein normaler PBI-Wert eine Hypothyreose, besonders im weniger ausgeprägten Fall, nicht ausschließt (55,56,75); niedrige PBI-Werte werden dagegen für die Unterfunktion der Schilddrüse weitgehend als Beweis angesehen (55,74). So wurde die Diagnose der primären und sekundären Hypothyreose verschiedentlich (11,49,59) durch die Bestimmung des proteingebundenen Jods gesichert. Bei der blanden Struma hat sich diese Methode der Schilddrüsenfunktionsprüfung zum Ausschluß einer Hyperthyreose ebenfalls bewährt (20). Die PBI-Werte lagen dabei gering unter der Norm (15,19,51).

b) In vitro-Test mit radioaktivem Schilddrüsenhormon (Trijodthyronin-Test)

Das aus meßtechnischen Gründen radioaktiv markierte und einer Serumprobe zugesetzte ^{131}Jod -Trijodthyronin besetzt die für den Schilddrüsenhormontransport spezifischen Serumproteine bis zur Sättigung der Bindungskapazität. Der ungebunden bleibende Anteil der radioaktiven Hormonmoleküle wird gemessen und stellt dann ein indirektes Maß für die freie Bindungskapazität des thyroxinbindenden Proteins und damit für den Funktionszustand der Schilddrüse dar.

Quantitative Veränderungen der hormonbindenden Eiweißkörper und verschiedene Medikamente, also Fehlerquellen, die schon im Hormonjod-Kapitel näher beschrieben wurden, beeinflussen auch die in vitro Untersuchungen mit ^{131}Jod - T_3 (17,22,35). Dagegen haben jodhaltige Substanzen keinen Einfluß auf das Testergebnis (16,35).

Während einerseits (61) der T_3 -Test in seiner Aussagefähigkeit mit der PBI-Bestimmung verglichen wird, wird andererseits die diagnostische Treffsicherheit des T_3 -Testes nur mit etwa 70 % angegeben und diesem Test selbst in Verbindung mit dem Zweiphasenstudium nach Radiojod nicht die

große diagnostische Zuverlässigkeit der mikrochemischen Hormonjodanalyse zugestanden (22). Der T_3 -Test wird im allgemeinen (15,22,35) nur als ergänzende und nicht als alleinige Jodstoffwechselmethode bei der Schilddrüsenfunktionsprüfung angesehen. Lediglich bei Jodverseuchung des Serums kommt dem T_3 -Test eine besondere Bedeutung zu (35).

c) Grundumsatz

Mit der Bestimmung des Grundumsatzes, einer globalen Registrierung der aktuellen Stoffwechselsituation, wird versucht, die Wirkung der Schilddrüsenhormone in der Körperperipherie zu messen.

Die Grundumsatzbestimmung liefert, auch wenn mit Vordiät und Bettruhe ausgeführt, in bis zu 60 Prozent der Fälle falsche Ergebnisse (43) und ist bei der Beurteilung einer Schilddrüsenfunktionsstörung lediglich als ergänzende Untersuchung zu gebrauchen (6,17,35,59,74). Es wird aber auch von Patienten mit diskreter sekundärer Hypothyreose berichtet, die bei normalen Schilddrüsenfunktionsproben zum Teil erniedrigte Grundumsätze aufwiesen (75). Der beste Parameter für dieses Krankheitsbild war jedoch eine verlängerte Achillessehnenreflexzeit.

d) Serum - Cholesterin

Der Cholesterinspiegel des Serums spiegelt die Aktivität des Fettstoffwechsels wider.

Während einerseits berichtet wird, daß eine Ernöhung des Serumcholesterins bei Schilddrüsenunterfunktionen fast immer aufzufinden ist (2,33), soll andererseits eine Änderung des Cholesterinwertes nur bei schweren hormonellen Entgleisungen zu erwarten sein (27). Außer beim Säugling (33,60,70), wird die Cholesterinbestimmung als zusätzliche Untersuchung bei Verdacht auf Hypothyreose verschiedentlich empfohlen (48,49,59,74).

- e) Glutamat - Oxalacetat - Transaminase (GOT)
 Glutamat - Pyruvat - Transaminase (GPT)
 alkalische Phosphatase
 Kreatininausscheidung

Verminderte Kreatininausscheidung (17) sowie verminderte Serum-Enzym-Aktivität der alkalischen Phosphatase und erhöhte Aktivitäten der GOT und GPT (7) werden nur als begrenzt brauchbare diagnostische Kriterien für eine Hypothyreose angesehen.

- f) Achilles - Sehnen - Reflexzeit (ASR)

Während einerseits bei Hypothyreosen immer eine leicht bis deutlich verlängerte ASR-Zeit registriert wurde (75), halten andere Autoren die veränderte Sehnenreflexzeit als diagnostische Hilfe bei Schilddrüsenfunktionsstörungen für wenig zuverlässig (35,69).

- g) Zweiphasenstudium mit Radiojod (Radiojodtest)

Mit dem Radiojodtest läßt sich die Jodumsatzgeschwindigkeit der Schilddrüse messen.

Der Test wird durch exogene Jodzufuhr (Kontrastmittel, jodhaltige Medikamente) gestört (35) und ist mit einer gewissen Strahlenbelastung verbunden (61).

Die diagnostische Treffsicherheit des Zweiphasenstudiums mit Radiojod ist, wie vergleichende Untersuchungen ergaben (22), geringer als die der PBI-Bestimmung. Auch andere Autoren (6,15,33,48) werten diesen Test lediglich als eine Ergänzung zu anderen Jodstoffwechselmethoden, wobei die unterschiedliche Radiojodspeicherung allerdings wertvolle Auskünfte gibt über die Stärke einer Schilddrüsenunterfunktion (60,61). Im bayerischen Jodmangelgebiet jedoch erlaubt dieses Verfahren, wie verschiedentlich diskutiert wurde (19,51,55,56,68), keine sicheren Aussagen über die Schilddrüsenfunktion.

- h) Suppressionstest

Der Suppressionstest, durch den die Integrität des Reglermechanismus nachzuweisen ist, hat bei Schilddrüsenunter-

funktionen keine Bedeutung (35).

i) TSH - Test

Die Diagnose einer sekundären Hypothyreose kann durch den positiven TSH - Test im Radiojodzweiphasenstudium gesichert werden (35,49).

j) Szintigraphie

Mit Hilfe der Szintigraphie lassen sich Lage, Form und Größe der jodanreichernden Bezirke feststellen (20,35).

4. EKG bei Hypothyreosen

Bei älteren hypothyreoten Kindern konnten typische EKG-Befunde in Form einer Niedervoltage gefunden werden (33).

5. Behandlung der Schilddrüsenunterfunktion

a) Schilddrüsenhormone und Jod

Alle Schweregrade der primären (30,64) und sekundären Hypothyreose (33,45,54) bedürfen der lebenslangen Substitutionsbehandlung mit Schilddrüsenhormonen. Zur Verhütung einer Addisonkrise der bei sekundären Hypothyreosen und schweren primären Formen ebenfalls gestörten Nebennieren, wird die zusätzliche Gabe von Corticosteroiden (z. B. Prednison) empfohlen (30).

Als pathogenetisch sinnvolle Therapie für alle blanden Strumen gilt in gleicher Weise die langfristige Verabreichung von Schilddrüsenhormonen (14,19,20,24,30,51). Auch Strumen, die wegen ihrer Größe, Konsistenz und Lokalisation oder wegen Verdachts auf maligne Entartung operiert werden müssen (14,20,24,28,30), sollen bis zur Operation mit Schilddrüsenhormonen behandelt werden (14,29,30). Dieses Vorgehen soll fast immer eine Verkleinerung und Minderdurchblutung der Strumen zur Folge haben und damit die Operationsbedingungen verbessern. Nach der Operation ist eine Rezidivprophylaxe mit Schilddrüsenhormonen angezeigt (14,29,30,51).

Präparate, die ausschließlich Jod enthalten, sind für die Therapie einer blanden Struma ungeeignet (14,20,30). Auch die vor ein paar Jahren noch gültige Ansicht (75), daß bei blanden Strumen nur eine kombinierte Jod- und Hormontherapie Erfolg brächte, gilt seit der Anwendung von Kombinationspräparaten (Thyroxin/Trijodthyronin) nicht mehr. Eine reine Jodbehandlung sollte heute nur noch zur allgemeinen Strumaprophylaxe bei nachgewiesenem exogenem Jodmangel (Endemiegebiete) durchgeführt werden (14,29). Zusätzliche Jodgaben zur Hormontherapie können bei Jodfehlverwertungen, die mit einem großen Jodverlust einhergehen, erforderlich werden (12).

b) Kombinationspräparate

Unter der Vorstellung, daß eine rationelle und sinnngemäße Schilddrüsensubstitutionstherapie den physiologischen Verhältnissen der Schilddrüsenhormoninkretion nahekomen soll, wurde vor etwa zehn Jahren mit der klinischen Prüfung von Präparaten begonnen, die die physiologisch allein wirksamen Hormone Thyroxin (T_4) und Trijodthyronin (T_3) synthetisch in fixen Kombinationen enthalten. Während nach der ersten Untersuchung (66) eine Mischung von 90 % T_4 und 10 % T_3 und nach weiteren Prüfungen (59,72) ein Verhältnis von 4:1 ($T_4:T_3$) vorgeschlagen wurde, brachten die jüngsten klinischen Versuche (1,23,24) die besten Behandlungserfolge bei einer Kombination der beiden Hormone T_4 und T_3 im Verhältnis 5:1. Auch andere Autoren, die inzwischen sowohl Hypothyreosen (11,48,49,53,69) als auch blande Strumen (11,14,15,20,31,49,69) mit derartigen Kombinationspräparaten behandelten, berichten übereinstimmend von sehr guten Ergebnissen. Lediglich ein Verfasser (48) sieht in der Verabreichung der Hormonkombination bei blanden Strumen keine eindeutigen Vorteile gegenüber der alleinigen Verordnung von T_3 , vielleicht wegen des bei kombinierter Hormontherapie gegenüber einer T_3 -Monotherapie verzögerten, jedoch auch hier stets erfolgenden, Eintritts

des Suppressionseffektes (11).

Das synthetische Kombinationspräparat hat gegenüber Thyreoida-sicca-Präparaten den Vorteil, daß definierte Substanzen in definierter Menge und gleichbleibender Zusammensetzung verabfolgt werden können (15,24,48,49,59,69). Nach Therapie mit Präparaten aus getrockneter Schilddrüse sind auch Mißerfolge, die auf einem fehlenden Bremseffekt auf die Hypophyse beruhen, berichtet (24) und außerdem die Auslösung einer Hyperthyreose diskutiert worden (9,11,15,69).

Gegenüber T_3 bietet das Kombinationspräparat den Vorteil, daß die Tagesdosis als Einzeldosis gegeben werden kann (48, 49), daß die Verträglichkeit, wegen des relativ geringen Anteils an T_3 , besser ist (11,23,24,59), und daß ein plötzliches Absetzen zu keinem Rebound-Phänomen führt (49). Hinzu kommt, daß die rasche Wirkung von T_3 kaum je von therapeutischem Vorteil ist (74).

Bei T_4 -Therapie ist die Gefahr der Kumulation größer als bei Verabreichung des Kombinationspräparates. Letzteres hat außerdem durch seinen T_3 -Anteil gegenüber T_4 den Vorzug leichter Steuerbarkeit (49).

Bei einer Behandlung mit Kombinationspräparaten wird außerdem die PBI-Bestimmung als Gradmesser des Therapieerfolges aufgewertet (59,69).

Die genannten Vorzüge sowie günstige substitutive und suppressive Wirkung (11,23,24,69) sprechen heute für die Anwendung des Kombinationspräparates bei praktisch allen Schilddrüsenerkrankungen.

Eine Indikation für ausschließliche T_3 -Behandlung stellen heute nur noch myxödematöses Koma und rasche Vorbereitung zu einer Operation dar (30,54).

c) Behandlungsergebnisse

Hypothyreose

Nach Einleitung der Therapie kommt es zum Rückgang der klinischen Symptome der Hypothyreose und zur Normalisierung der

Schilddrüsenfunktionsteste. Eine deutliche Besserung der klinischen Symptomatik (11) sowie normale Schilddrüsenfunktionsteste (11,63) treten durchschnittlich nach den ersten vier Behandlungswochen ein. Während der Behandlung konnte einerseits eine leichte Abnahme des Körpergewichts verzeichnet werden (11), andererseits wurde aber auch von einer Gewichtszunahme bei untergewichtigen hypothyreoten Kindern berichtet (39).

Unter der Schilddrüsenhormontherapie kommt es zu einem vorübergehend stark beschleunigten Aufholwachstum (46,47), wobei das Knochenalter stärker als das Längenalter ansteigt (13). Ein Therapieerfolg hinsichtlich der Knochenreifung ist, wie einer Arbeit zu entnehmen ist (39), erst nach 12 bis 14 Monaten nachweisbar.

Trotz eines mehrjährigen Schilddrüsenhormonmangels mit dem Bild des ausgeprägten Minderwuchses soll die normale Körperlänge oft noch erreicht werden, wenn die Therapie in der Vorpubertät eingeleitet wird (47). Dagegen steht der Bericht eines anderen Autors (39), demzufolge die bei hypothyreoten Kindern rückständige Körperlänge nur bei Therapieeinleitung vor dem dritten Lebensjahr völlig normalisiert wird. In jedem Fall aber ist bei der Schilddrüsenunterfunktion im Säuglings- und Kleinkindalter eine möglichst frühe und vollkommene Substitutionsbehandlung notwendig für eine günstige geistige Entwicklung (2,33,60,61,63,70). Aus diesem Grunde ist auch schon bei bloßem Verdacht auf eine Schilddrüsenunterfunktion eine Hormontherapie einzuleiten. Die Diagnosesicherung wird zu einem späteren Zeitpunkt - nach dem zweiten Lebensjahr - in einem Auslaßversuch nachgeholt. Nach dem zweiten Lebensjahr hat der Schilddrüsenhormonmangel keine Einwirkung mehr auf die geistige Entwicklung (60,70). Die prozentual besten Ergebnisse eines normalen Intelligenzquotienten bei athyreoten Kindern werden erzielt, wenn die Hormonbehandlung in den ersten 3 (2,61) bis 6 (60) Lebensmonaten beginnt. Wenn aber eine intrauterine Hypo- oder Athyreose

einen irreparablen geistigen Defekt gesetzt hat, wird trotz ausreichender und rechtzeitiger Behandlung ein normaler Intelligenzquotient nicht erreicht (2,18,60,61,70).

blande Struma

Auch bei der blanden Struma kommt es nach vierwöchiger Behandlung zum Verschwinden der subjektiven Beschwerden (11) sowie, mit dem Eintritt des Suppressionseffektes (11,23,24), zur Strumarückbildung. Der Hormonjodspiegel läßt unter der Behandlung eine leichte, jedoch signifikante Erhöhung erkennen (11,15,69). Auf das Körpergewicht hat die Schilddrüsenhormontherapie bei blanden Strumen jedoch keinen Einfluß (11,20).

Über die Therapieerfolge mit Kombinationspräparaten bei blanden Strumen liegen einige Berichte vor (11,14,15,20,30). Die Erfolgsquote wird mit 70 bis 90 % angegeben bei einer Behandlungsdauer von 6 Monaten bis zu 2 Jahren. Eine Abhängigkeit des Therapieerfolges von der Behandlungsdauer ist dabei deutlich zu erkennen; dagegen konnte weder eine Abhängigkeit vom Alter des Patienten noch von der Strumadauer gefunden werden (24). Die Beurteilung der Erfolgsaussichten kann, wie berichtet wird (24), nach drei- bis sechsmonatiger Dauermedikation erfolgen. Szintigraphisch "kalte" Bezirke sowie schlechte T_4 -Resorption werden als Gründe für das Versagen einer Hormontherapie bei Strumen diskutiert (14).

6. Dosierung von Hormonpräparaten

a) Kontrollparameter

Das Hauptproblem bei der Behandlung der Hypo- und Athyreose sowie der blanden Struma ist die Wahl der geeigneten Dosis. Um eine Über- und Unterdosierung zu vermeiden, muß die klinische Untersuchung in regelmäßigen Zeitabständen wiederholt werden (14,15,20,23,24,49,54,59,60,70). Das subjektive Wohlbefinden des Kranken und die Besserung der klinischen Symptomatik reichen allein jedoch nicht aus, um eine adae-

quate Schilddrüsenhormontherapie anzuzeigen. Wie übereinstimmend angegeben wird, ist die Dosierung des Hormonpräparates deshalb zusätzlich in Abhängigkeit von weiteren Kontrollparametern zu wählen.

Bei Kindern wird für die Therapiekontrolle die laufende Überwachung der Wachstumsraten und der Knochenentwicklung empfohlen (2,13,18,60,70). Auch die Zahnentwicklung kann verfolgt werden; jedoch ist die Kontrolle der Knochenreife für die Beurteilung des Schilddrüsenfunktionszustandes besser geeignet (2).

Bei der Behandlung mit Kombinationspräparaten empfiehlt eine Reihe von Autoren (11,14,15,20,23,24,35,59,69,74) zur Überwachung des Therapieerfolges unter anderem vor allem die PBI-Bestimmung. Lediglich bei einer dieser Untersuchungen (24) zeigten die gemessenen PBI-Werte keine deutliche Abhängigkeit von der Dosis des Kombinationspräparates.

Auch durch regelmäßige Kontrollen des Serum-Cholesterins läßt sich der Therapieverlauf beurteilen (11,14,30,35,36,49,54,60). Allerdings sind einzelne Patienten bekannt (54), bei denen trotz optimaler Hormontherapie die Cholesterinwerte noch stark erhöht waren.

Weitere zur Verlaufskontrolle verschiedentlich herangezogene Zusatzuntersuchungen sind: Trijodthyronin-Test (11,20,22,24,61), Grundumsatzbestimmung (30,35,36,59), Registrierung der Achilles-Sehnen-Reflexzeit (35,69,74) sowie EKG-Aufnahmen (49) und Pulskontrollen (14,15).

Es wird geraten (30) die Behandlung nicht durch Radiojodteste zu überwachen. Die Kontrolle dieses Testes sollte nur bei ausgewählten Patienten durchgeführt werden (20). Ein Autor (49) vertritt die Ansicht, daß andere Parameter der Schilddrüsenfunktionsmessung als Serum-Cholesterin, klinische Aspekte und EKG unter der Behandlung mit Kombinationspräparaten keine verwertbaren Resultate liefern.

b) einschleichende Dosierung

Die rasche Ankurbelung des Stoffwechsels durch Schilddrüsenshormonpräparate kann aus verschiedenen Gründen (63) schwere kardiovaskuläre Komplikationen hervorrufen. Auch Todesfälle wurden beobachtet (15,37).

Da beim Erwachsenen in der Substitutionstherapie der Schilddrüsenunterfunktion meist keine Eile geboten ist, wird hier übereinstimmend eine einschleichende, vorsichtige Hormonmedikation bis zur Vollsubstitution durchgeführt und empfohlen (15,30,34,49,54,59,63,68).

Bei der Hypothyreosebehandlung des Kleinkindes treten die kardialen Zwischenfälle in den Hintergrund vor der Gefahr bleibender Debität bei zu niedriger Dosierung (33). Die kleinen Anfangsdosen der Hormongaben sind deshalb verhältnismäßig rasch bis an die Grenze der Überdosierung zu steigern (63). Jedoch beim Vollbild der Hypothyreose mit Myxödem und schwachen Herztönen ist ebenfalls eine vorsichtige Steigerung der Dosis angezeigt (60,61).

c) Zeichen der Überdosierung

Patienten mit primärer (54,60) und sekundärer (49) Hypothyreose sind wesentlich empfindlicher gegen Überdosierung von Schilddrüsenhormonpräparaten als gesunde Menschen.

Eine Überdosierung läßt sich, außer an laboratoriumstechnischen Parametern, an Symptomen wie Tachykardie, Herzklopfen, präkordialen Schmerzen, allgemeiner Unruhe, Nervosität, Schlaflosigkeit, Schwitzen und Zittern sowie am besonders starken Gewichtsverlust erkennen (54,63). Die gesteigerte Erregbarkeit des Sympathikus wird für diese Allgemeinbeschwerden verantwortlich gemacht (63).

Bei der Dauertherapie äußert sich eine Überdosierung in überstürzter Skelettreifung mit vorzeitigem Schluß der Epiphysenfugen; dadurch kann die normale Erwachsenengröße nicht erreicht werden (13,18,29).

d) weitere Dosierungsvorschläge

Wie Untersuchungsergebnisse zeigen (24,63), sind für die Substitutionsbehandlung der primären Hypothyreose größere Hormondosen notwendig als für die der sekundären Hypothyreose. Zusätzlich ist zu beachten, daß beim Hypophysenvorderlappenversagen mit gleichzeitiger Schilddrüsen- und Nebennierenrindeninsuffizienz zuerst Corticosteroide und erst später Schilddrüsenhormone verabreicht werden müssen, um eine Addison-Krise zu vermeiden (54,74).

Bei euthyreoten Strumen wird empfohlen (24,31,69), nur eine Teilsubstitution des Hormonbedarfs anzustreben.

Bei hypothyreoten Patienten mit irreversiblen schwerem geistigem Defekt ist es oft angebracht (60,70) den Patienten durch vorsätzliche Dosisreduzierung in einen leichten hypothyreoten Zustand zu versetzen. Die bei optimaler Therapie widerspenstigen Patienten werden dadurch umgänglicher.

Im Winter müssen bei allen Formen der Schilddrüsenhormonbehandlung, wegen der vermehrten Wärmeproduktion, eventuell etwas höhere Hormondosen als im Sommer in Betracht gezogen werden (54).

Wie die klinische Prüfung eines Kombinationspräparates bei Kindern ergab (69), steht die Dosierung für eine Vollsubstitution des Hormonbedarfs in enger Wechselbeziehung zur Körperoberfläche.

e) Schlußfolgerung

Die klinische Auswertung bildet auch heute noch die Hauptgrundlage für adäquate Schilddrüsenhormontherapie bei Schilddrüsenunterfunktionen. Neben subjektivem Wohlbefinden des Kranken und Besserung der klinischen Symptomatik werden besonders im Normbereich liegende PBI-Werte (11,14,20,23, 35,59,69,74) und Cholesterin-Werte (11,14,35,49,60) als Kriterien für volle, bzw. ausreichende Dosierung eines Kombinationspräparates angesehen. Im Kindesalter ist die Hormondosis außerdem so zu wählen, daß sie das Längenwachstum

optimal fördert, ohne die Skelettreifung zu überstürzen (2,13, 18,60,70). Die Dosierung für eine Vollsubstitution des Hormonbedarfs im Kindesalter mit Novothyral^R wird einerseits (69) mit 1.15 Tabl./m² Körperoberfläche/Tag, andererseits (21) auch mit 1/4 Tabl./10 kg Körpergewicht/Tag, angegeben.

Die eigenen Ergebnisse werden unter diesen Gesichtspunkten geprüft.

UNTERSUCHUNGSGUT UND METHODIK

1. Patienten

Von Mitte 1968 bis Anfang 1971 wurden 93 Patienten mit Hypothyreose und blander Struma untersucht und die erhaltenen Ergebnisse ausgewertet. Mit den Prüfungen wurde Mitte 1968 begonnen, weil an der Haunerschen Kinderklinik seit dieser Zeit die genannten Schilddrüsenerkrankungen einheitlich mit einem Kombinationspräparat behandelt wurden.

Die Hypothyreosen wurden in 50 primäre (thyreogene) und 23 sekundäre (hypophysäre) Formen unterteilt. Bei den 20 blanden Strumen wurde nicht weiter nach den Strumengrößen unterschieden.

48 der 93 Patienten wurden bei Untersuchungsbeginn schon behandelt. Hier erfolgte eine Umstellung auf das Kombinationspräparat. Die vor der Therapieeinleitung ermittelten Untersuchungsergebnisse wurden für diese Arbeit teilweise mit verwertet. Bei den anderen Patienten handelt es sich um frische Erkrankungsfälle, die während der Beobachtungszeit durch Zuweisung in die Hormonsprechstunde der medizinischen Ambulanz kamen.

Bei Verdacht auf eine Schilddrüsenunterfunktion erfolgte stets eine eingehende anamnestische Befragung nach Ikterus prolongatus, Obstipation, Kälteempfindlichkeit, Antrieb, Schlafbedürfnis und geistiger Entwicklung (z. B. Schulfähigkeit) sowie nach Voruntersuchung und Vorbehandlung mit schilddrüsen-, bzw. jodstoffwechselwirksamen Substanzen. Die klinische Untersuchung schloß sich an mit besonderer Beachtung der geistigen Entwicklung, der Beschaffenheit der Haut und Zunge und des Gesichtsausdrucks. Körperlänge und Gewicht wurden stets gemessen. Immer wurde das PBI, fast immer das Serum-Cholesterin und die Transaminasen GOT und GPT sowie der Grad der Knochenreifung bestimmt. Der Trijodthyronin-Test und die EKG-Aufnahme kamen nur bei einzelnen Patienten zum Einsatz.

Sekundäre Hypothyreosen wurden durch den TSH-Test gesichert.

Bei Strumen bestand die klinische Untersuchung vor allem in der Inspektion des Halses bei gutem Licht und in der Palpation des Halses von hinten. Dabei wurde besonders achtgegeben auf Größe der Struma, Konsistenz, Asymmetrie und Anwesenheit von Knoten. Der Halsumfang sowie Länge und Breite der Seitennlappen wurden oft, Körperlänge und Gewicht wurden immer gemessen. Der Grad der Knochenreifung, das Serum-Cholesterin und die Transaminasen GOT und GPT wurden meist, die T_3 -Adsorption im Hamolsky-Test wurde selten bestimmt. Bei knotigen Strumen wurde ein Szintigramm angefertigt. Bei Verdacht auf eine blande Struma wurde zum Ausschluß einer Hypo- und Hyperthyreose in jedem Fall vor Therapiebeginn das PBI ermittelt.

Aufgrund der ausgedehnten klinischen Untersuchungen und der gefundenen laboratoriumstechnischen Daten enthält diese Studie weder Patienten mit Schilddrüsenüberfunktion noch mit autonomen Adenomen, endokrinen Ophthalmopathien, Thyreoiditis oder Struma maligna. Auch Patienten mit Störfaktoren (z. B. Jodverseuchung bei PBI über 20 %) für einen oder mehrere Tests konnten bei der Auswertung nicht berücksichtigt werden.

Alle für diese Prüfung herangezogenen Patienten, außer einigen mit sekundärer Hypothyreose und blander Struma, wurden mit einem Kombinationspräparat behandelt, das die beiden Schilddrüsenhormone L-Thyroxin ($L-T_4$) und L-Trijodthyronin ($L-T_3$) in einer Relation von 5:1, d. h. 100 μ g $L-T_4$ und 20 μ g $L-T_3$ pro Tablette enthält (Novothyral^R). Die Medikation erfolgte einschleichend.

Die erstmals mit Hormonpräparaten behandelten Patienten wurden zunächst nach 4 Wochen kontrolliert, später, wie auch die anderen bereits eingestellten Patienten, alle 3 - 4 Monate.

Bei den Kontrolluntersuchungen wurden die Patienten nach Verträglichkeit oder eventuellen Nebenwirkungen des Kombina-

tionspräparates befragt. Die klinische Untersuchung wurde wiederholt. Körperlänge, Gewicht, PBI, Serum-Cholesterin, Transaminasen GOT und GPT und Knochenreifung wurden, meist drei- bis viermal pro Jahr, kontrolliert. Die Kontrolle des Trijodthyronin-Tests und der EKG-Aufnahme erfolgte nur bei besonders ausgewählten Patienten. Radiojodtest und Szintigraphie wurden aus Strahlenschutzgründen für die Routineuntersuchung nicht verwendet.

In der Arbeit wurden die Daten ausgewertet, die sich bei der Bestimmung des PBI, Serum-Cholesterins, GOT und GPT und der Knochenreifung und bei der Messung der Körperlänge und des Gewichts ergaben. Auf die zahlenmäßige Darstellung von subjektiven Angaben der Patienten wurde, soweit überhaupt erwähnt, verzichtet. Ebenso konnte der Rückgang des Halsumfanges unter der Therapie nicht zahlenmäßig erfaßt werden, da die Messungen unvollständig waren.

Die Beurteilung der verschiedenen Parameter der Schilddrüsenfunktion erfolgte an Hand des klinischen Bildes. Die Patienten galten als teilsubstituiert, wenn sich unter der Behandlung die hypothyreoten Symptome wie Obstipation, Trägheit, Kälteempfindlichkeit, Gewichtszunahme oder verlangsamtes Wachstum nicht wesentlich besserten. Traten während der Behandlung Tachykardie, präkordiale Schmerzen, allgemeine Unruhe, Nervosität, Schlaflosigkeit, Schwitzen, Zittern oder ein besonders starker Gewichtsverlust auf, so waren die Patienten überdosiert. Bei normalem klinischen Befund wurden die Patienten als vollsubstituiert klassifiziert.

Untersuchung, Behandlung und Kontrolle aller Patienten erfolgte während der endokrinologischen Sprechstunden durch Dr. Butenandt und den Verfasser der Arbeit. Letzterer führte auch die Längen- und Gewichtsmessungen durch und entnahm das Blut für die Laboruntersuchungen.

Die in den Laboratorien ermittelten Werte und die Befunde der Röntgenabteilung wurden den Krankenblättern der medizinischen

Ambulanz der Hauperschen Kinderklinik entnommen. Kamen die Patienten in stationäre Behandlung, mußten zusätzlich die Krankenblätter im Hauptarchiv der Klinik eingesehen werden. Beide Archive waren gut zugänglich, die Akten waren vollständig.

2. Methodik

- a) **P r o t e i n g e b u n d e n e s J o d i m S e r u m:** Zur Bestimmung des $PB^{127}I$ wurde eine nach B a r k e r (3) modifizierte Methode verwendet (58). Der Normalbereich liegt bei 3,2 - 7,2 % (55). Die Untersuchungen wurden in der II. Medizinischen Klinik durchgeführt. Die Ergebnisse wurden übernommen.
- b) **S e r u m - C h o l e s t e r i n:** Cholesterin im Serum wurde nach der Methode von R i c h t e r i c h u. Mitarbeitern bestimmt (52).
- c) **T r a n s a m i n a s e n G O T u. G P T:** Zur Untersuchung der Serumenzyme GOT, GPT wurden die von der Firma Biochemica-Boehringer/Mannheim im Handel befindlichen Testpackungen benutzt. Die Untersuchung der GOT erfolgte nach K a r m e n u. Mitarbeitern (25), die der GPT nach W r o b l e w s k i u. L a D u e (73). Der De-Ritis` Quotient ($\frac{GOT}{GPT}$) wurde mit Hilfe des Rechenschiebers ermittelt.
- d) **D u r c h f ü h r u n g d e r M e s s u n g e n:** Die Messungen wurden meist vom gleichen Untersucher jeweils ohne Kenntnis der früheren Werte vorgenommen.

K ö r p e r l ä n g e: Kinder bis zu etwa 3 Jahren wurden liegend gemessen mit Hilfe eines Meßstabes. Fixation des Kopfes an eine unbewegliche Platte am oberen Ende des Meßstabes. Verschiebbare Platte am unteren Ende des Meßstabes an die Füße des Kindes anlegen. Ablesung der Länge auf einer längs des Meßstabes verlaufenden Skala, Körperlänge der Kinder über 3 Jahre wurde aufrecht stehend bei

senkrechter Kopfhaltung und waagerechter Blickrichtung mit dem Zweimetermaß gemessen.

Gewicht: Kinder bis zu etwa 2 Jahren wurden auf einer Säuglingswaage, Kinder über 2 Jahre auf einer Stehwaage gewogen. Säuglinge wurden nackt, die anderen Kinder in Unterwäsche gewogen. Von den gemessenen Werten wurden je nach Bekleidung 100 - 300 g abgezogen.

- e) Das **Gewichtsalter** wurde bestimmt und die Abweichung in Prozent des beim Patienten gefundenen Längsalters ausgedrückt. Bestimmung nach **Meredith** (41).
- f) Das **Längsalter** wurde nach **Meredith** (41) bestimmt und die Abweichung in Prozent des Lebensalters ausgedrückt.
- g) **Bestimmung des Knochenkernalters:** Die Röntgenaufnahmen wurden carpometrisch von Dr. **Fendel** beurteilt (13). Das ermittelte Knochenalter wurde übernommen. und in Prozent des Lebensalters ausgedrückt.
- h) **Bestimmung der Zuwachsraten:** Die zwischen 2 Messungen erhaltene Differenz der Werte für das Knochenalter und das Längsalter wurde auf den jährlichen Zuwachs umgerechnet. Die Zuwachsrate wurde als Quotient angegeben: Entwicklungsalter-Zuwachs (Knochen- und Längsalter) durch Lebensalter-Zuwachs.
- i) **Statistische Auswertung:** Für die Statistik wurde die Anzahl n der Werte im Kollektiv, das arithmetische Mittel $\bar{x}$ der Werte und die Standardabweichung s errechnet. Signifikanzprüfungen erfolgten mit dem t -Test nach Student bei nicht-gepaarten Daten. Alle Berechnungen wurden mit dem Diehl combitron S-Gerät der Haunerschen Kinderklinik durchgeführt.

j) Wachstumsraten der Länge: Nach den Angaben von V o g t (67) wurden die jährlichen Längenzuwachsraten errechnet. Es ergeben sich bei

Lebensjahr	<u>Knaben</u>	<u>Mädchen</u>
	Zuwachsrates (cm/Jahr)	Zuwachsrates (cm/Jahr)
1. - 2.	12	12
2. - 3.	9	9
3. - 4.	8	8
4. - 5.	6	6
5. - 6.	6	6
6. - 7.	5	5
7. - 8.	5	5
8. - 9.	5	5
9. - 10.	5	5
10. - 11.	4	5
11. - 12.	4	5
12. - 13.	5	6
13. - 14.	5	5
14. - 15.	7	4
15. - 16.	3	3
16. - 17.	4	1

Die Zuwachsraten bei Kindern im 1. Lebensjahr wurden auf Monate genau berechnet. Die bei den Patienten zwischen 2 Messungen gefundenen Wachstumsraten wurden auf den jährlichen Zuwachs umgerechnet und in Prozent der nach Vogt ermittelten normalen Wachstumsraten angegeben.

E R G E B N I S S E

I PRIMÄRE HYPOTHYREOSE

1. Patientengut

50 Patienten - 38 Mädchen und 12 Knaben - mit primärer Hypothyreose wurden behandelt. Das Alter der Patienten lag zwischen 1 Monat und 15 Jahren. Alle Patienten erhielten ein Kombinationspräparat (Novothyral^R). 32 Patienten, die zu Beginn der Untersuchung bereits auf ein anderes Hormonpräparat eingestellt waren, wurden auf Novothyral^R umgestellt. 18 Patienten, die während des Beobachtungszeitraumes als Hypothyreoseerkrankungen erkannt wurden, wurden ausschließlich mit Novothyral^R behandelt.

2. Beginn der Behandlung

Der Zeitpunkt der Behandlungsaufnahme konnte bei 41 Patienten ermittelt werden. Das Mittel lag bei 3 Jahren, 10 Monaten. Bei den schon länger bekannten Hypothyreosen, die auf Novothyral^R umgestellt wurden, lag das Mittel bei 2 Jahren, 2 Monaten, bei den erst in der Beobachtungsperiode auftretenden Hypothyreosen dagegen bei 5 Jahren, 11 Monaten (vgl. Tab. 1).

In der Abbildung 1 wird versucht eine Beziehung zwischen dem Therapiebeginn und der geistigen Retardierung darzustellen. Von den 41 Patienten zeigen 11 einen schweren geistigen Defekt. Von den 24 Patienten, die erst nach dem 20. Lebensmonat behandelt wurden, sind 9 debil, von den 17 früher behandelten Patienten dagegen nur 2.

3. Hormonjod (PBI)

Die Mittelwerte $\bar{x}$ des PBI sind in der Abbildung 2 eingezeichnet. Bei den unbehandelten Hypothyreosen liegt der Mittelwert deutlich unter der Norm, bei den teilsubstituierten Patienten im unteren Normbereich und bei den vollsubstituierten Patienten genau in der Mitte des Normbereichs. (Aufgliederung in teil- und vollsubstituiert erfolgte nach klinischen Aspekten). Die Zahlenwerte sind der

Tabelle 2 zu entnehmen. Folgende Mittelwerte wurden errechnet: Für die unbehandelten Patienten 1.51 $\%$, für die teilsubstituierten Patienten 3.76 $\%$ und für die vollsubstituierten Patienten 5.23 $\%$. Eine genaue Aufteilung der PBI-Werte bei den verschiedenen Gruppen wurde vorgenommen (s. Tab. 3). Bei 27 unbehandelten Patienten liegt das PBI nur in einem Fall bei 4.8 $\%$. Alle anderen PBI-Werte liegen unter 3.2 $\%$. Bei 12 teilsubstituierten Patienten ist das PBI sechsmal unter 3.2 $\%$, viermal im unteren Viertel der Norm sowie je einmal bei 5.3 $\%$ und 7.3 $\%$. Bei 55 vollsubstituierten Fällen befindet sich das PBI fünfzigmal im Normbereich, einmal mit 2.1 $\%$ darunter und viermal darüber.

4. Serum-Cholesterin

Die Mittelwerte $\bar{x}$ des Serum-Cholesterins sind in der Abbildung 2 aufgezeichnet. Bei den unbehandelten Hypothyreosen liegt der Mittelwert deutlich über der Norm, bei den teil- und vollsubstituierten Patienten dagegen gleichermaßen im Normbereich. Die Zahlenwerte sind der Tabelle 2 zu entnehmen. Folgende Mittelwerte wurden errechnet: 315 mg $\%$ bei den unbehandelten Patienten, 202 mg $\%$ bei Teilsubstitution und 201 mg $\%$ bei Vollsubstitution. Die genaue Aufteilung der Serum-Cholesterin-Werte bei den verschiedenen Gruppen zeigt die Tabelle 4. Bei 25 unbehandelten Patienten liegt das Serum-Cholesterin achtzehnmal über 250 mg $\%$ und siebenmal im Normbereich. Bei 10 teilsubstituierten Patienten ist das Serum-Cholesterin nur einmal über 250 mg $\%$ und neunmal im Normbereich. Bei 41 vollsubstituierten Fällen befindet sich das Serum-Cholesterin sechsunddreißigmal im Normbereich, zweimal unter 125 mg $\%$ und dreimal über 250 mg $\%$.

5. Transaminasen GOT und GPT

Bei 22 unbehandelten, 7 teilsubstituierten und 37 vollsubstituierten Patienten wurden die Mittelwerte $\bar{x}$ der bei diesen Patienten gefundenen GOT- und GPT-Werte bestimmt

(s. Tab. 2). Für die GOT wurden folgende Mittelwerte errechnet: 21.38 mU/ml bei den unbehandelten Patienten, 18.91 mU/ml bei Teilsubstitution und 16.40 mU/ml bei Vollsubstitution. Für die GPT ergaben sich folgende Mittelwerte: 10.95 mU/ml bei den unbehandelten Patienten, 11.70 mU/ml bei Teilsubstitution und 9.69 mU/ml bei Vollsubstitution. Der De-Ritis-Quotient GOT/GPT liegt bei den unbehandelten Patienten im Mittel bei 2.16, bei Teilsubstitution bei 1.71 und bei Vollsubstitution bei 1.82.

6. Wachstumsrate

Für die Beurteilung der Wachstumsrate als Kontrollparameter bei der Substitutionstherapie der Hypothyreose wurde das Kollektiv der Hypothyreosepatienten in 4 Gruppen (A-D) unterteilt:

A 3-6 Monate nach Behandlungsbeginn (Aufholwachstum)

B mehr als 6 Monate nach Behandlungsbeginn (vollsubstituiert)

C während Unterdosierung (teilsubstituiert)

D 3-6 Monate nach Dosiserhöhung

Die Mittelwerte $\bar{x}$ der Wachstumsraten sind in der Abbildung 4 aufgezeichnet. Bei den Gruppen A und D liegt der Mittelwert deutlich über der Norm. Auch bei der Gruppe B befindet sich das Mittel der Wachstumsraten über der Norm, bei der Gruppe C dagegen unter der Norm. Die Zahlenwerte sind der Tabelle 5 zu entnehmen. Folgende Mittelwerte der Wachstumsraten wurden bestimmt: 188.6 % bei Gruppe A, 132.3 % bei Gruppe B, 79.1 % bei Gruppe C und 168.1 % bei Gruppe D. Tabelle 6 zeigt eine genaue Aufteilung der gefundenen Wachstumsraten bei den verschiedenen Gruppen. Bei 31 untersuchten Fällen der Gruppe A liegt die Wachstumsrate dreißigmal über der Norm und nur einmal im Normbereich. Bei 59 untersuchten Fällen der Gruppe B liegt die Wachstumsrate zehnmal im Normbereich, elfmal unter der Norm und achtunddreißigmal über der Norm. Bei 22 untersuchten Fällen der Gruppe C liegt die Wachstumsrate sechzehnmal unter der Norm, einmal im Normbereich und fünfmal über der Norm. Und schließlich liegen die

17 untersuchten Fälle der Gruppe D alle über der Norm.

7. Zuwachsraten des Knochen- und Längenalters

Die Zuwachsraten des Knochen- und Längenalters wurden bei den in 4 Gruppen (A - D) aufgeteilten Hypothyreosepatienten bestimmt (Einteilung der Gruppen A - D vgl. Ergebnisse I 6. Wachstumsrate).

Die Mittelwerte $\bar{x}$ der Zuwachsraten des Knochen- und Längenalters sind in der Abbildung 3 aufgezeichnet. Bei der Gruppe A liegen die Zuwachsraten beider Parameter deutlich über 1.0, wobei die Zuwachsrate des Knochenalters noch größer ist als die des Längenalters. Bei den Gruppen B und D liegen ähnliche Verhältnisse vor. Sämtliche Zuwachsraten liegen über 1.0, wobei die beiden Zuwachsraten des Knochenalters wiederum größer sind als die des Längenalters. Bei der Gruppe C dagegen sind beide Zuwachsraten unter 1.0 gelegen. Die Zuwachsrate des Knochenalters ist hierbei kleiner als die des Längenalters. Die Zahlenwerte sind der Tabelle 5 zu entnehmen. Folgende Mittelwerte der Zuwachsraten von Knochen- und Längenalter wurden gefunden: 2.21 bzw. 1.39 bei Gruppe A, 1.48 bzw. 1.16 bei Gruppe B, 0.42 bzw. 0.76 bei Gruppe C und 1.49 bzw. 1.17 bei Gruppe D. Tabelle 7 zeigt die Verteilung der Zuwachsraten bei den verschiedenen Gruppen. Bei 18 untersuchten Fällen der Gruppe A liegt die Zuwachsrate des Knochenalters zweimal unter 1.0 und sechzehnmal darüber (davon zwölfmal über 2.0); die Z. des Längenalters ist viermal unter 1.0 und vierzehnmal darüber (davon nur dreimal über 2.0). Bei 30 untersuchten Fällen der Gruppe B liegt die Zuwachsrate des Knochenalters viermal unter 1.0 und sechsundzwanzigmal darüber (davon sechsmal über 2.0); die Z. des Längenalters ist siebenmal unter 1.0 und dreiundzwanzigmal darüber (davon nur einmal über 2.0). Bei 15 untersuchten Fällen der Gruppe C liegt die Zuwachsrate des Knochenalters vierzehnmal unter 1.0 und nur einmal darüber; die Z. des Längenalters ist elfmal unter 1.0 und viermal darüber. Bei 7 untersuchten Fällen der

Gruppe D liegt die Zuwachsrate des Knochenalters einmal unter 1.0 und sechsmal darüber (davon einmal über 2.0); die Z. des Längenalters ist siebenmal über 1.0.

8. Knochenalter, Längenalter und Gewichtsalter

Tabelle 8 gibt Aufschluß über den Erfolg der Substitutions-therapie bei primären Hypothyreosen. Bei 13 unbehandelten Patienten wurden im Mittel ein Längenalter von 53.2 %, ein noch stärker retardiertes Knochenalter von 40.6 % und ein stark erhöhtes Gewichtsalter von 137.2 % gefunden. Die Patienten wurden mit Novothyral^R behandelt. Am Ende dieser Untersuchung waren das Knochenalter auf 71 % und das Längenalter auf 70.3 % angestiegen, während sich das Gewichtsalter mit 110.7 % weitgehend normalisiert hatte.

16 Patienten, die zu Beginn dieser Untersuchung mit Thybon, Thyreoidin oder Thyroxin behandelt wurden, hatten vor der Umstellung auf Novothyral^R im Mittel ein Knochenalter von 77.2 %, ein Längenalter von 81.7 % und ein Gewichtsalter von 108.2 %. Unter der Novothyraltherapie hatten sich am Ende dieser Untersuchung bei den gleichen Patienten im Mittel das Knochenalter auf 86 % und das Längenalter auf 85.7 % erhöht, während sich das Gewichtsalter leicht gesenkt hatte auf 107.2 %.

9. Dosierung

Die Tabelle 9 zeigt das durchschnittliche Körpergewicht der Patienten, die mit der gleichen Hormondosis Novothyral behandelt wurden. Die Tabelle enthält nur diejenigen Patienten, die aufgrund klinischer Untersuchung, laboratoriumstechnischer Tests (PBI und Cholesterin), der Wachstumsrate und der Zuwachsraten des Knochen- und Längenalters voll substituiert erschienen. 9 Patienten, die 1/4 Tbl. Novothyral^R/die erhielten, hatten ein durchschnittliches Körpergewicht von 10.8 kg; 23 Patienten, die mit 1/2 Tbl. Novothyral^R/die voll substituiert waren, hatten ein durchschnittliches Körpergewicht von 21.3 kg; und 12 Patienten, die mit 3/4 Tbl. Novothyral^R/die behandelt wurden, hatten ein durchschnittliches

Körpergewicht von 29.5 kg. In der Abbildung 5 steht die Dosierung von Novothyral^R in Beziehung zum Körpergewicht des behandelten Patienten bei voller Substitution des Hormonbedarfs.

II SEKUNDÄRE HYPOTHYREOSE

1. Patientengut

23 Patienten - 19 Knaben und 4 Mädchen - mit sekundärer Hypothyreose wurden mit Novothyral^R behandelt. Das Alter der Patienten lag zwischen 1 Jahr und 16 Jahren. Bei 16 Patienten ist die Hypophysenvorderlappeninsuffizienz im Rahmen des hypophysären Zwergwuchses aufgetreten, bei 7 Patienten durch Tumoren (z. B. Kraniopharyngeom).

2. Hormonjod (PBI)

Die Mittelwerte $\bar{x}$ des PBI sind für unbehandelte und vollsubstituierte Patienten in der Abbildung 6 aufgezeichnet. Bei unbehandelten Patienten liegt der durchschnittliche PBI-Wert mit 3.57 $\mu\text{g \%}$ im unteren Normbereich, während er bei vollsubstituierten Patienten mit 5.53 $\mu\text{g \%}$ im mittleren Normbereich gelegen ist (vgl. Tab. 10).

3. Serum-Cholesterin

Bei unbehandelten Patienten befindet sich der Cholesterinspiegel im Serum mit durchschnittlich 227 mg % im oberen, bei vollsubstituierten Patienten dagegen mit 185 mg % im mittleren Normbereich (vgl. Tab. 10 und Abb. 6).

4. Transaminasen GOT und GPT

Bei 12 unbehandelten Patienten wurden die Transaminasen bestimmt und in 5 Fällen auch bei Vollsubstitution kontrolliert. Die GOT-Werte lagen vor der Behandlungsaufnahme im Mittel bei 17.85 mU/ml und bei Vollsubstitution bei 17.64 mU/ml. Die GPT-Werte lagen bei unbehandelten Patienten im Mittel bei 7.97 mU/ml. Bei Vollsubstitution wurde ein Mittelwert von 11.86 mU/ml errechnet. Die ermittelten GOT- und GPT-Werte unterschieden sich für die Gruppen der unbehandel-

ten und vollsubstituierten Patienten nicht signifikant.

5. Dosierung

Tabelle 11 zeigt das durchschnittliche Körpergewicht der Patienten, die mit gleicher Hormondosis/die voll substituiert waren. 8 Patienten, die $1/2$ Tbl. Novothyral^R/die erhielten, hatten ein durchschnittliches Körpergewicht von 22.0 kg; 4 Patienten, die mit $3/4$ Tbl. Novothyral^R/die voll substituiert waren, hatten ein durchschnittliches Körpergewicht von 29.0 kg; und 3 Patienten, die mit 1 Tbl. Novothyral^R/die behandelt wurden, hatten ein durchschnittliches Körpergewicht von 49.0 kg. In der Abbildung 7 steht die Dosierung von Novothyral^R in Beziehung zum Körpergewicht des behandelten Patienten bei voller Substitution des Hormonbedarfs.

III BLANDE STRUMA

1. Patientengut

20 Patienten - 15 Mädchen und 5 Knaben - mit blander Struma wurden kontrolliert. Das Alter der Patienten lag zwischen 7 und 16 Jahren. Bis auf 2 Patienten wurden alle mit einem Kombinationspräparat (Novothyral^R) behandelt. 8 Patienten, die zu Beginn dieser Untersuchung bereits auf ein anderes Hormonpräparat eingestellt waren, wurden auf Novothyral^R umgestellt. Bei 2 Patienten wurde keine Therapie durchgeführt.

2. Zeitlicher Beginn der Schilddrüsenvergrößerung

Von 17 Patienten mit blander Struma konnten genaue Angaben darüber abgegeben werden, wann die Schilddrüsenvergrößerung auftrat. In der Abbildung 8 sind diese Angaben des zeitlichen Strumabeginns abzulesen. Eine Häufung der Strumenentwicklung scheint im Alter von 7 Jahren bis zu 8 Jahren, 3 Monaten und von 13 Jahren, 7 Monaten bis zu 14 Jahren, 7 Monaten aufzutreten.

3. Hormonjod (PBI)

Die Mittelwerte $\bar{x}$ des PBI sind für unbehandelte, teil- und vollsubstituierte Patienten in der Abbildung 10 aufgetragen. Bei unbehandelten und teilsubstituierten Patienten liegen die durchschnittlichen PBI-Werte mit 4.38 bzw. 3.94 $\mu\text{g \%}$ jeweils im unteren Normbereich. Bei optimaler Hormontherapie ist der PBI-Mittelwert mit 5.50 $\mu\text{g \%}$ im mittleren Normbereich gelegen (vgl. Tab. 12).

4. Serum-Cholesterin und die Transaminasen GOT und GPT

Die Mittelwerte $\bar{x}$ des Cholesterinspiegels sind für unbehandelte, teil- und vollsubstituierte Patienten in der Abbildung 10 eingezeichnet. Für alle 3 Kollektive liegen die Mittelwerte mit 200 bzw. 197 bzw. 193 $\text{mg \%}$ im mittleren Normbereich (vgl. Tab. 12).

Bei 5 Patienten mit blander Struma wurden die Transaminasen GOT und GPT vor der Behandlung und bei optimaler Therapie bestimmt. Signifikante Unterschiede waren nicht festzustellen.

5. Gewicht, Wachstum, Knochenreifung

Alle Patienten mit blander Struma hatten ein im Normbereich liegendes Körpergewicht.

Die Körperlänge der Patienten lag sechzehnmal über der mittleren Norm (dreimal sogar gering über dem 2s-Bereich) und nur viermal darunter, jedoch stets im 2s-Bereich.

Die Wachstumsraten waren bei Teil- wie bei Vollsubstitution normal.

Bei 8 Patienten wurde das Knochenalter bestimmt. In allen diesen überprüften Fällen entsprach das Knochenalter etwa dem Lebens- und Längenalter.

6. Dosierung

Tabelle 13 zeigt das durchschnittliche Körpergewicht von Patienten, die mit gleicher Hormondosis/die optimal behandelt waren. 10 Patienten, die 1/2 Tbl. Novothyral^R/die erhielten, hatten ein durchschnittliches Körpergewicht von 38.0 kg;

5 Patienten, die mit 1 Tbl. Novothyral^R/die behandelt wurden, hatten ein durchschnittliches Körpergewicht von 53.5 kg. In der Abbildung 9 steht die verabreichte Hormondosis in Beziehung zum Körpergewicht der optimal behandelten Patienten.

DISKUSSION

I PRIMÄRE HYPOTHYREOSE

1. Patientengut

38 Mädchen und 12 Knaben hatten eine primäre Hypothyreose. Die Untersuchungsergebnisse anderer Autoren (49,69), daß Frauen häufiger an Hypothyreose erkranken als Männer, konnten damit bestätigt werden.

Alle Patienten wurden mit einem Kombinationspräparat behandelt, das die beiden Hormone Thyroxin und Trijodthyronin im Mischungsverhältnis 5:1 enthält und als Novothyral³ im Handel ist. Dieses Mengenverhältnis wurde aufgrund ausgedehnter Untersuchungen (1,23,24) festgelegt. Die Anwendung dieses Präparates bei Hypothyreosen brachte übereinstimmend (11,48,49,53,69) sehr gute Ergebnisse. Der Vorteil des Kombinationspräparates gegenüber den herkömmlichen Hormonpräparaten wurde verschiedentlich (11,24,49) diskutiert. Aus genannten Gründen konnte auf einen therapeutischen Vergleich des Kombinationspräparates mit anderen Präparaten verzichtet werden.

2. Beginn der Behandlung

Bei schwerer angeborener Hypothyreose oder Athyreose wird übereinstimmend (2,33,60,61,63,70) eine möglichst frühe Substitutionsbehandlung empfohlen, um eine günstige geistige Entwicklung zu gewährleisten. Bei den 41 Patienten dieser Untersuchungsreihe wurde die Behandlung durchschnittlich mit 3 Jahren, 10 Monaten begonnen (s. Tab. 1). Dies erscheint spät, wenn man bedenkt, daß sich ein Schilddrüsenhormonmangel nur bis zum 2. Lebensjahr auf die geistige Entwicklung auswirkt (60,70). Andererseits sind in dem Kollektiv auch erworbene und leichte angeborene Hypothyreosen enthalten, da eine Aufteilung in die verschiedenen Gruppen nicht erfolgen konnte. Wichtig ist aber die Tatsache, daß von den 41 Patienten 11 geistig schwer retardiert sind: 9 der 24 Patienten, die erst nach dem 20. Lebensmonat be-

handelt wurden und 2 der 17 früher behandelten Patienten (vgl. Abb. 1). Die Beziehung zwischen Therapiebeginn und geistigem Defekt wird deutlich. Bei den 2 geistig retardierten Patienten, trotz Behandlungsbeginns im 4. bzw. 9. Lebensmonat, muß eine intrauterine Hypo- oder Athyreose diskutiert werden, die einen irreparablen geistigen Defekt gesetzt hat (2,18,60,61,70). Es darf angenommen werden, daß einige der 9 debilen Patienten, die erst nach dem 20. Lebensmonat behandelt wurden, bei früher einsetzender Therapie eine günstigere geistige Entwicklung genommen hätten. Die prozentual besten Ergebnisse eines normalen IQ werden erzielt, wenn die Hypothyreosebehandlung in den ersten 3 (2,61) bis 6 (60) Lebensmonaten beginnt.

3. Hormonjod (PBI)

Bei 26 von 27 Patienten konnte die Diagnose der Hypothyreose allein durch das unter 3.2 $\%$ erniedrigte PBI gestellt werden. Nur einmal lag der PBI-Wert mit 4.8 $\%$ im Normbereich (vgl. Tab. 3). Die Hypothyreose war hierbei am deutlichen Minderwuchs und Knochenalterrückstand sowie am mit 282 mg $\%$ erhöhten Serum-Cholesterin zu erkennen. Bei diesem Fall kann es sich um eine leichte Form der Hypothyreose mit normalem PBI-Wert handeln (55,56,75). Andererseits kann auch eine leicht erhöhte TBP (thyroxin bindende Protein)-Kapazität vorliegen, wie sie verschiedentlich (4,65) beschrieben wurde. Auf letzteres deuten vielleicht die bei Teil- und Vollsubstitution mit 7.3 $\%$ bzw. 7.5 $\%$ erhöhten PBI-Werte.

Unter der Behandlung stieg das PBI in jedem Falle an und erreichte bei Vollsubstitution, beurteilt nach dem klinischen Untersuchungsbefund, einen Mittelwert von 5.23 $\%$ (s. Tab. 2). Für eine volle Substitutionstherapie der Hypothyreose ist also, wie auch der Abbildung 2 zu entnehmen ist, ein PBI-Wert anzustreben, der genau in der Mitte des Normbereiches und nicht etwa im oberen Normbereich gelegen ist.

In der Tabelle 3 ist zu sehen, daß sich im unteren Viertel des Normbereiches die PBI-Werte der nach klinischem Bild

teil- und vollsubstituierten Hypothyreosepatienten überlappen. Bei PBI-Werten in diesem Bereich kann die Beurteilung des Behandlungserfolges nur durch die Kontrolle weiterer Parameter erfolgen. Bewährt hat sich die Bestimmung der Zuwachsrates des Knochen- und Längenalters. Dadurch konnten alle teilsubstituierten Patienten mit PBI-Werten im genannten Bereich erkannt und einer vollen Substitutionstherapie zugeführt werden.

Bei normalem klinischen Befund galt der Hormonbedarf der behandelten Hypothyreosepatienten als voll substituiert. Bei 55 derart ausgewählten voll substituierten Fällen wurde das PBI bestimmt. Einmal lag der gefundene PBI-Wert bei 2.1 J %. Hierbei handelt es sich wohl um eine latente Unterdosierung, da 6 Monate nach dieser PBI-Bestimmung die Dosis wegen der geringen Wachstumsrate des Patienten heraufgesetzt werden mußte. Dreizehnmal lag der gefundene PBI-Wert zwischen 3.3 J % und 4.2 J %. Da diese Werte, trotz Vollsubstitution, eine Unterdosierung nicht ausschließen (s. Tab. 3), müssen in diesen Fällen unbedingt noch weitere Parameter des Schilddrüsenfunktionszustandes kontrolliert werden. Bei 4 vollsubstituierten Patienten wurden PBI-Werte gefunden, die mit 7.5 J % - 8.5 J % gering über dem Normbereich lagen. Eine Überdosierung war weder klinisch noch an den Zuwachsraten des Knochen- und Längenalters zu erkennen.

Bei 12 nach klinischer Symptomatik teilsubstituierten Patienten lag das PBI im Mittel bei 3.76 J % (s. Tab. 2 und Abb. 2). Wie die Verteilung der PBI-Werte in der Tabelle 3 zeigt, befinden sich die Werte sechsmal unter 3.2 J %, viermal im unteren Viertel des Normbereiches und einmal bei 5.3 J %. Während Werte unter 3.2 J % beweisend sind für eine Teilsubstitution, müssen bei Werten zwischen 3.3 J % und 4.2 J %, wie vorangehend schon angeführt, zum Ausschluß der Vollsubstitution weitere Parameter kontrolliert werden. Der Patient mit dem normalen PBI von 5.3 J % war an der geringen Wachstumsrate als teilsubstituiert erkannt worden. Nach der Dosishöhung normalisierte sich die Wachstumsrate und das PBI stieg

an auf 6.7 J %.

Bei 2 nach klinischem Bild überdosierten Patienten lag das PBI jeweils über 7.5 J %. Nach Herabsetzung der Dosis normalisierten sich die Werte. Diese Beobachtung steht dem Untersuchungsergebnis eines Autors (24) entgegen, der berichtet, daß die für Novothyral^R gemessenen PBI-Werte keine deutliche Dosisabhängigkeit zeigen.

Unter Berücksichtigung der verschiedenen Störfaktoren (35) wird die PBI-Bestimmung als zuverlässigste Routinemethode zur Beurteilung der Schilddrüsenfunktion beschrieben (6,16, 17,35,51,55,60). Diese Untersuchung hat ergeben, daß von 27 unbehandelten Hypothyreosen 26 ein PBI von unter 3.2 J % hatten. Ein niedriger PBI-Wert muß also, wie auch von anderen Autoren (11,49,55,59,74) berichtet wird, als Beweis für die Unterfunktion der Schilddrüse angesehen werden.

Auch zur Überwachung des Therapieerfolges - bei der Behandlung der Hypothyreose mit Kombinationspräparaten - empfiehlt eine Reihe von Autoren (11,14,15,20,23,24,35,59,69,74) vor allem die PBI-Bestimmung. Als Kontrollparameter hat sich die PBI-Bestimmung auch bei dieser Untersuchungsreihe bewährt. Die Hormondosis ist dabei allgemein so zu wählen, daß die ermittelten PBI-Werte in den mittleren Normbereich zu liegen kommen. Allerdings werden bei einigen der vollsubstituierten Patienten über dem Normbereich und auch im unteren Viertel desselben liegende PBI-Werte beobachtet. Nur durch die Kontrolle weiterer Parameter lassen sich hier Überdosierung und Teilsubstitution ausschließen. Die bei Kontrolluntersuchungen bestimmten PBI-Werte, die unter 3.2 J % liegen, sind beweisend für eine Teilsubstitution, während Werte über 7.5 J % für eine Überdosierung sprechen.

4. Serum-Cholesterin

Der Cholesterinspiegel im Serum ist bei unbehandelten Hypothyreosepatienten im Mittel mit 315 mg % deutlich erhöht (vgl. Tab. 2 und Abb. 2). Von den 25 unbehandelten Patien-

ten hatten 18 einen Cholesterinspiegel von über 250 mg %, während bei 7 Patienten das Serum-Cholesterin mit 125 - 250 mg % im Normbereich gelegen war (s. Tab. 4). Bei den 18 Patienten, mit den über der Norm liegenden Cholesterinwerten, wurden mit einer Ausnahme stets unter 2.0 J % erniedrigte PBI-Werte gefunden.

Zehnmal lagen die PBI-Werte sogar unter 1.0 J %. Nur einmal war das PBI mit 4.8 J % im Normbereich (s. Diskussion I 3. Hormonjod). Bei den 7 unbehandelten Patienten mit normalen Cholesterinwerten lagen die PBI-Werte zwischen 1.0 und 2.0 J %. Knochen- und Längenalter waren immer retardiert. Eine Hypothyreose kann also mit der Cholesterinbestimmung nicht in jedem Fall aufgedeckt werden. Die Cholesterinbestimmung ist damit im Feststellen einer Schilddrüsenunterfunktion der PBI-Bestimmung sicherlich unterlegen. Das verdeutlicht auch die Abbildung 2. Beim Betrachten des PBI und des Cholesterins bei den unbehandelten Patienten fällt auf, daß die Standardabweichung s des ersteren noch außerhalb des Normbereichs gelegen ist, während die des letzteren bis in den Normbereich hineinreicht. Auch beim Vergleich der PBI- und Cholesterin-Werte der unbehandelten Patienten in Tabelle 3 und 4 kommt die größere Treffsicherheit der PBI-Bestimmung klar zum Ausdruck. Wie an den PBI-Werten abzulesen ist, scheinen nur die schweren Formen der Hypothyreose mit einer deutlichen Cholesterinerhöhung einherzugehen: Während bei den 18 über der Norm liegenden Cholesterinwerten die entsprechenden PBI-Werte unter 2.0 J % und zehnmal sogar unter 1.0 J % lagen, befanden sich bei den 7 im Normbereich liegenden Cholesterinwerten die entsprechenden PBI-Werte sämtlich zwischen 1.0 J % und 2.0 J %. Kein PBI-Wert war unter 1.0 J %.

Während der Behandlung normalisierte sich der Cholesterinspiegel im Serum und lag bei Vollsubstitution mit 201 mg % im mittleren Normbereich (vgl. Tab. 2 und Abb. 2). Die Cholesterinwerte bei 41 vollsubstituierten Patienten lagen sechsunddreißigmal im Normbereich, zweimal unter 125 mg % und dreimal über 250 mg % (s. Tab. 4). Bei den erniedrigten Cholesterinwerten handelt es

sich einmal um einen Säugling, der mit 110 mg % einen physiologisch niedrigen Cholesterinwert hatte. Auf den eingeschränkten Wert der Cholesterinbestimmung bei Säuglingen weisen verschiedene Autoren hin (33,60,70). Im anderen Fall handelt es sich um einen Patienten, der nach dem klinischen Befund sowie mit einem PBI von 4.8 J % und mit gering erhöhten Zuwachsraten des Knochen- und Längenalters voll substituiert war. Die erhöhten Cholesterinwerte bei optimaler Hormontherapie wurden auch anderorts beobachtet und beschrieben (54). Bei erwiesener Teilsubstitution lag der Cholesterinspiegel mit durchschnittlich 202 mg % im mittleren Normbereich und unterschied sich damit nicht von den Cholesterinwerten, die bei den vollsubstituierten Patienten gefunden wurden (vgl. Tab. 2 und Abb. 2). Der Vorteil der PBI-Bestimmung ist hier besonders deutlich (vgl. Abb. 2 und Tab. 3 u. 4). Bei 10 teilsubstituierten Patienten lagen die Cholesterinwerte neunmal im Normbereich und nur einmal über 250 mg %. Bei letzterem handelt es sich um einen Patienten, der während des Behandlungsbeginns bei einschleichender Substitutionsdosis kontrolliert wurde. Es fanden sich auch ein mit 2.4 J % erniedrigtes PBI und subnormale Zuwachsraten des Knochen- und Längenalters.

Bei Überdosierung lagen die Cholesterin-Werte im Normbereich. Wie die Untersuchungsergebnisse zeigten, kann die Cholesterinbestimmung bei Verdacht auf Hypothyreose, wie es auch verschiedentlich empfohlen wird (48,49,59,74), als Zusatzuntersuchung die Diagnose sichern helfen. Allerdings scheinen erhöhte Cholesterinwerte nur bei schweren hormonellen Entgleisungen aufzutreten (27) und nicht, wie auch beschrieben wird (2,33), bei fast allen Schilddrüsenunterfunktionen. Da Überdosierung und Teilsubstitution an den Cholesterinwerten nicht erkennbar sind, ist die Cholesterin-Bestimmung, entgegen der Meinung anderer Autoren (11,14,30,35,36,49,54,60), für die Therapiekontrolle nicht geeignet.

5. Transaminasen GOT und GPT

Bei unbehandelten Hypothyreosen war der GOT-Spiegel im Serum

im Mittel mit 21.38 mU/ml erhöht. Unter der Behandlung normalisierte sich die Serum-GOT und erreichte bei Vollsubstitution einen durchschnittlichen Wert von 16.40 mU/ml. Bei den teilsubstituierten Patienten lag der durchschnittliche GOT-Wert mit 18.91 mU/ml zwischen den bei Vollsubstitution und unbehandelten Hypothyreosen gefundenen Werten (s. Tab. 2). Damit konnten die Untersuchungsergebnisse eines Autors (7) für ein größeres Kollektiv von Hypothyreosepatienten bestätigt werden. Erhöhte Aktivitäten der GOT sind nur begrenzt brauchbare diagnostische Kriterien für eine Hypothyreose. Für die Therapiekontrolle ist die GOT-Bestimmung wegen der nur geringen Unterschiede der Werte in den verschiedenen Gruppen jedoch ungeeignet.

Für die Serum-GPT gelten die gleichen Beobachtungen, wie sie vorangehend für die GOT beschrieben wurden. Lediglich die Unterschiede der für die einzelnen Gruppen ermittelten Durchschnittswerte sind geringer (vgl. Tab. 2).

Da die Serum-GOT bei Schilddrüsenhormonmangel stärker ansteigt als die GPT wurde bei den unbehandelten Hypothyreosen auch ein größerer De-Ritis-Quotient errechnet als bei den voll substituierten Patienten (vgl. Tab. 2).

6. Wachstumsrate

3 - 6 Monate nach Behandlungsbeginn lag der Mittelwert der Wachstumsraten mit 188.6 % deutlich über der Norm, und auch über den Wachstumsraten, die nach längerer Behandlungszeit bei vollsubstituierten Patienten gefunden wurden (vgl. Tab. 5 und Abb. 4 Gruppe A). Diese stark erhöhten Wachstumsraten zu Beginn der Schilddrüsenhormontherapie werden von verschiedenen Autoren (46,47) als "Aufholwachstum" bezeichnet. Bei 31 untersuchten Fällen dieses Kollektivs lag die Wachstumsrate dreißigmal über der Norm (davon einmal sogar bei 400 % und viermal bei über 300 %). Nur einmal wurde eine Wachstumsrate gefunden, die mit 100 % genau der Norm entsprach (s. Tab. 6). Allerdings wurde nach weiteren 2 Behandlungsmonaten auch bei diesem Patienten eine über der Norm liegende Wachstums-

rate gefunden.

Nach mehr als 6 und bis zu 30 Monaten nach Behandlungsbeginn lag bei den vollsubstituierten Patienten der Mittelwert der Wachstumsraten mit 132.3 % ebenfalls noch deutlich über der Norm (vgl. Tab. 5 und Abb. 4 Gruppe B). Bei 59 untersuchten Fällen dieses Kollektivs entsprach die Wachstumsrate zehnmal der Norm und lag elfmal unter und achtunddreißigmal über der Norm (s. Tab. 6). Diskussion der 11 scheinbar vollsubstituierten Patienten, bei denen eine unter der Norm liegende Wachstumsrate gefunden wurde: Viermal handelt es sich offenbar um eine latente Unterdosierung. Bei sonst normalem klinischen Befund waren die Wachstumsraten gering verlangsamt und die gleichzeitig bestimmten PBI-Werte befanden sich im unteren Normbereich. Innerhalb von 6 Monaten nach diesen Kontrolluntersuchungen wurde in allen 4 Fällen die Dosis heraufgesetzt, da sich die Zuwachsraten noch weiter verringert hatten. In 6 Fällen handelt es sich um nachgewiesen - Knochen- und Längenalter entsprachen etwa dem Lebensalter - vollsubstituierte Patienten. Die Wachstumsraten waren gering verlangsamt und die zur gleichen Zeit bestimmten PBI-Werte lagen im mittleren Normbereich. Einmal stieg die Wachstumsrate, bei gleichbleibender Hormondosis/die, 3 Monate nach dieser Kontrolle sogar über die Norm an. In einem anderen Fall normalisierte sich das durch eine frühere Überdosierung stark vorangeeilte Knochenalter weitgehend. Es übertraf zwar noch das Längenalter, senkte sich aber unter das Lebensalter. Beim 11. Fall handelt es sich um einen Patienten, bei dem nach Überdosierung die Dosis herabgesetzt wurde. Die Überdosierung zeigte sich am stark vorangeeilten Knochenalter, das sich vor das Längenalter und weit vor das Lebensalter geschoben hatte, während der PBI-Wert mit 7.0 μ % noch im Normbereich gelegen war. Nach Herabsetzen der Dosis lag die Wachstumsrate nur gering unter der Norm, bei einem Längenalter, das etwa dem Lebensalter entsprach.

Bei den unterdosierten Patienten lag der Mittelwert der Wachstumsraten mit 79.1 % deutlich unter der Norm (vgl. Tab. 5 und

Abb. 4 Gruppe C). Bei 22 untersuchten Fällen dieses Kollektivs entsprach die Wachstumsrate einmal der Norm und lag sechzehnmal unter und fünfmal über der Norm (s. Tab. 6). Die in der Norm liegende und 3 der übernormalen Wachstumsraten wurden bei Patienten gefunden, die im Rahmen der einschleichenden Initialdosis als teilsubstituiert galten. Die 2 weiteren nur leicht erhöhten Wachstumsraten wurden bei Patienten ermittelt, die, bei stark retardiertem Längenalter und im unteren Normbereich befindlichen PBI-Werten, ebenfalls als teilsubstituiert anzusehen waren. Bei allen 6 Patienten trat nach Gabe der vollen Substitutionsdosis eine stärkere Wachstumsbeschleunigung als bei der Teilsubstitution ein; auch bei den Patienten mit zuvor schon übernormalen Wachstumsraten. Diese enorme Wachstumsbeschleunigung fällt ebenfalls unter den Begriff des "Aufholwachstums". Bei vollsubstituierten Patienten ist, wie allerdings nur bei einem untersuchten Fall beobachtet wurde, nach Gabe einer höheren Hormondosis/die, ein "Aufholwachstum" nicht zu erwarten. Obwohl das Längenalter retardiert war, blieben die Wachstumsraten unverändert im Normbereich.

3 - 6 Monate nach Heraufsetzen der Dosis bei teilsubstituierten Patienten lag der Mittelwert der Wachstumsraten mit 168.1 % deutlich über der Norm (vgl. Tab. 5 und Abb. 4 Gruppe D). Bei den 17 untersuchten Fällen dieses Kollektivs lagen sämtliche Wachstumsraten über der Norm (davon einmal sogar bei 280 % und fünfmal bei über 200 %) (s. Tab. 6). Obwohl das Aufholwachstum bei diesem Kollektiv im Mittel deutlich über den durchschnittlichen Wachstumsraten der vollsubstituierten Patienten lag, reichte es nicht an die Wachstumswerte heran, die bei den unbehandelten Patienten nach Einleitung der Hormontherapie gefunden wurden.

Die Unterdosierung der Schilddrüsenhormone führt meist zu subnormalen Wachstumsraten. Bei Überdosierung nehmen die Wachstumsraten nicht weiter zu. Bei vollsubstituierten Patienten sind die Wachstumsraten etwas über der Norm gelegen. Bei nachgewiesen optimaler Behandlung sind allerdings auch Fälle von

erniedrigten Wachstumsraten beobachtet worden. Wie aus diesen Ergebnissen ersichtlich wird, ist die Wachstumsratenbestimmung als Kontrollparameter für eine optimale Therapie nur begrenzt brauchbar. Besonders das vorübergehend stark beschleunigte "Aufholwachstum", wie es bei zuvor unbehandelten Hypothyreosen sowie in geringerer Stärke auch bei teilsubstituierten Patienten nach Heraufsetzen der Dosis zu beobachten ist, ist nur ein schlechter Kontrollparameter. Eine Teilsubstitution ist in diesen Fällen an den erhöhten Wachstumsraten nicht zu erkennen.

Während der Pubertät ist die Wachstumsrate nur schwer zu deuten (46,47), da der bei jedem Individuum deutlich sichtbare Wachstumsgeschwindigkeitsgipfel zu jener Zeit, nie der aus einer Querschnittsuntersuchung hervorgehenden abgeflachten und verbreiterten Standardmittelkurve folgen wird. Aus diesem Grunde wurde, sofern überhaupt Kinder in diesem Alter kontrolliert wurden, in Zweifelsfällen auf die Auswertung der Wachstumsrate verzichtet.

7. Zuwachsraten des Knochen- und Längenalters

3 - 8 Monate nach Behandlungsbeginn lagen die Mittelwerte der Zuwachsraten des Knochen- und Längenalters mit 2.21 und 1.39 deutlich über der Norm und auch über den Zuwachsraten, die bei vollsubstituierten Patienten nach längerer Behandlungszeit gefunden wurden (vgl. Tab. 5 und Abb. 3 Gruppe A). Bei diesen stark erhöhten Zuwachsraten handelt es sich wieder um das "Aufholwachstum" (46,47), das schon bei der Besprechung der Wachstumsrate diskutiert wurde. Die Aussage eines Autors (13), daß das Knochenalter hierbei stärker ansteigt als das Längenalter, konnte für diese Untersuchungsreihe voll bestätigt werden. Bei den 18 untersuchten Fällen dieses Kollektivs lagen die Zuwachsraten für das Knochen- bzw. Längenalter nur zweimal bzw. viermal gering unter 1.0. Alle anderen Werte befanden sich darüber. Die Zuwachsrate des Knochenalters lag sogar zwölfmal über 2.0 mit einem Spitzenwert von 3.8. Beim Längenalter konnten dagegen nur

dreimal Zuwachsraten von über 2.0 beobachtet werden. Der höchste Wert lag hier bei 3.2 (s. Tab. 7).

Nach mehr als 8 und bis zu 28 Monaten nach Behandlungsbeginn lagen bei den vollsubstituierten Patienten die Mittelwerte der Zuwachsraten des Knochen- und Längenalters mit 1.48 deutlich und mit 1.16 nur gering über der Norm (vgl. Tab. 5 und Abb. 3 Gruppe B). Bei den 30 untersuchten Fällen dieses Kollektivs befanden sich die Zuwachsraten des Knochen- bzw. des Längenalters viermal zwischen 0.5 und 0.8 bzw. siebenmal zwischen 0.6 und 0.9 (s. Tab. 7). Diese subnormalen Wachstumsraten wurden einerseits bei Patienten gefunden, bei denen der harmonische Wachstumsverlauf und die im mittleren Normbereich liegenden PBI-Werte eine optimale Hormonbehandlung anzeigten. Andererseits zeigten auch latent unterdosierte Patienten, bei denen eine Teilsubstitution weder klinisch noch an biochemischen Parametern zu erkennen war, subnormale Wachstumsraten. Eine latente Unterdosierung ist deshalb anzunehmen, weil die Patienten innerhalb von 6 Monaten nach der Bestimmung dieser Zuwachsraten, wegen Verschlechterung des Wachstums, eine höhere Hormongabe erhielten.

Bei den unterdosierten Patienten lagen die Mittelwerte der Zuwachsraten für das Knochen- bzw. Längenalter mit 0.42 deutlich bzw. mit 0.76 gering unter der Norm (vgl. Tab. 5 und Abb. 3 Gruppe C). Bei den 15 untersuchten Fällen dieses Kollektivs befanden sich die Zuwachsraten des Knochen- bzw. des Längenalters nur einmal bzw. viermal über 1.0 (s. Tab. 7). Hieraus kann geschlossen werden, daß die Therapiekontrolle durch die alleinige Bestimmung der Zuwachsraten nicht in allen Fällen erfolgreich sein wird, obwohl bei Teilsubstitution eine verminderte Zuwachsrates des Knochenalters fast immer beobachtet wird.

3 - 6 Monate nach Heraufsetzen der Hormondosis bei teilsubstituierten Patienten lagen die Mittelwerte der Zuwachsraten des Knochen- bzw. Längenalters mit 1.49 bzw. 1.17 über der Norm und entsprachen damit fast genau den Werten, die bei den voll-

substituierten Patienten gefunden wurden (vgl. Tab. 5 und Abb. 3 Gruppe D). Die Knochenalterzuwachsrate dieser Gruppe zeigen somit, ebenso wie die Zuwachsrate der nach *M e r e d i t h* bestimmten Längenalter, kein "Aufholwachstum". Dagegen konnte bei dieser Gruppe für die nach *V o g t* ermittelten Wachstumsrate ein "Aufholwachstum" festgestellt werden.

Ein "Aufholwachstum" der Zuwachsrate ist nur bei hypothyreoten Patienten, die zum erstenmal mit Schilddrüsenhormonen behandelt wurden, zu beobachten, dagegen nicht bei teilsubstituierten Patienten nach Dosiserhöhung. Bei letzteren werden annähernd die gleichen Werte wie bei den vollsubstituierten Patienten gefunden. Bei den Zuwachsrate des Knochenalters ist sowohl die Verzögerung bei Teilsubstitution als auch die Vorausseilung beim Aufholwachstum und bei Vollsubstitution immer deutlicher ausgeprägt als bei den Zuwachsrate des Längenalters. Während eine Unterdosierung durch verminderte Zuwachsrate - vor allem des Knochenalters - fast immer angezeigt wird, bleibt eine Überdosierung bei gleichbleibenden Zuwachsrate unbemerkt. Die Zuwachsrate sind deshalb als Kontrollparameter nur begrenzt brauchbar. Eine Überdosierung läßt sich immer ausschließen durch klinische Untersuchung, PBI-Bestimmung und in einigen Fällen auch durch die Knochen- und Längenalter-Bestimmung, wie noch beschrieben wird.

Wachstumsrate und Zuwachsrate sind aus gleichen Gründen während der Pubertät nur schwer zu deuten (s. Diskussion I 6. Wachstumsrate).

8. Knochenalter, Längenalter und Gewichtsalter

Der Erfolg der Substitutionstherapie bei primären Hypothyreosen läßt sich am ermittelten Knochen-, Längen- und Gewichtsalter gut demonstrieren (s. Tab. 8).

Bei 13 unbehandelten hypothyreoten Patienten wurden im Mittel ein Längenalter von 53.2 %, ein noch stärker retardier-

tes Knochenalter von 40.6 % und ein stark erhöhtes Gewichts-
alter von 137.2 % gefunden. Die bei Hypothyreosen beschriebene (7,33,39,60,61) rückständige Knochenkernentwicklung ist klar zu erkennen. Deutlich ist auch, daß das Knochenalter stärker als das Längenalter retardiert ist. Dies gilt als typisch für unbehandelte Hypothyreosen (13,47).

Alle 13 Patienten wurden mit Novothyral^R behandelt. Am Ende dieser Untersuchung (nach einer Behandlungszeit von 5 bis 28 Monaten) waren das Knochenalter auf 71 % und das Längenalter auf 70.3 % angestiegen, während sich das Gewichtsalter mit 110.7 % weitgehend normalisiert hatte.

Das zuvor stärker retardierte Knochenalter stieg unter der Behandlung stärker an als das Längenalter, wie es auch von einem anderen Autor (13) beobachtet wurde, so daß am Ende dieser Behandlungsperiode das Knochenalter im Mittel sogar leicht über das Längenalter zu liegen kam.

Ein Therapieerfolg hinsichtlich der Knochenreifung ist, wie einer Arbeit zu entnehmen ist (39), erst nach 12 bis 14 Monaten nachweisbar. Dies kann auch für diese Untersuchungsreihe bestätigt werden. Lediglich in einem Fall war schon 5 Monate nach Behandlungsbeginn ein deutlicher Reifungsfortschritt der Knochenkerne festzustellen. Ein Therapieerfolg hinsichtlich des Längenalters ist, diesen Untersuchungsergebnissen zufolge, meist schon nach 4 Monaten erkennbar.

Trotz eines mehrjährigen Schilddrüsenhormonmangels mit dem Bild des ausgeprägten Minderwuchses soll die normale Körperlänge oft noch erreicht werden, wenn die Therapie in der Vorpubertät eingeleitet wird (47). Dagegen steht die Ansicht eines anderen Autors (39), demzufolge die bei hypothyreoten Kindern rückständige Körperlänge nur bei Therapieeinleitung vor dem dritten Lebensjahr völlig normalisiert wird. Die hier erhaltenen Ergebnisse scheinen darauf hinzuweisen, daß einige hypothyreote Patienten mit Minderwuchs, auch bei Behandlungsbeginn nach dem 3. Lebensjahr, am Ende eine normale Körper-

länge erreichen werden. Nähere Ausführungen zu diesem Problem können innerhalb dieser Arbeit nicht gemacht werden, da die Beobachtungszeit hierfür zu kurz ist. Die Klärung dieser Frage bleibt einer Langzeituntersuchung vorbehalten.

Unter der Behandlung der Hypothyreose konnte einerseits eine leichte Abnahme des Körpergewichts verzeichnet werden (11), andererseits wurde aber auch von einer Gewichtszunahme bei untergewichtigen hypothyreoten Kindern berichtet (39). Beide Aussagen können bestätigt werden. Die Schilddrüsenhormontherapie führte in allen Fällen zu einer Normalisierung des Körpergewichts, d. h. bei untergewichtigen Patienten nahm das Körpergewicht zu, während es bei übergewichtigen abnahm.

In der Tabelle 8 sind die Behandlungserfolge hinsichtlich Knochen-, Längen- und Gewichtsalter außerdem für Patienten angegeben, die zum Zeitpunkt dieses Untersuchungsbeginns bereits behandelt wurden. Die Ergebnisse sind die gleichen, wenn auch nicht ganz so deutlich ausgeprägt, wie bei den unbehandelten Patienten.

Bei Verdacht auf eine Schilddrüsenunterfunktion sind Knochen- und Längenalter unbedingt zu bestimmen. Angeborene (2,8,60,70) und erworbene Hypothyreosen (60,70) können damit festgestellt werden. Außerdem lassen die gefundenen Werte auch Prognosen hinsichtlich der Geistesentwicklung zu. Es wurde nämlich eine Beziehung zwischen der Stärke der retardierten Knochenentwicklung zum Zeitpunkt der Geburt und dem Umfang der Hirnschädigung gefunden (60). Wenn das nach der Geburt bestimmte Knochenalter bei hypothyreoten Patienten unter dem 8. Fetalmonat liegt, soll trotz früher und ausreichender Behandlung ein normaler Intelligenzquotient nie erreicht werden. Die Geburtslänge ist bei hypothyreoten Patienten nicht charakteristisch verändert. Sie wird bei Patienten mit intrauteriner Hypothyreose als normal oder sogar überdurchschnittlich beschrieben (2).

Bei Kindern wird zur Therapiekontrolle übereinstimmend (2,13, 18,60,70) die laufende Überwachung der Wachstumsraten und der

Knochenentwicklung empfohlen. Verzögerung und Vorauseilung haben für das Knochenalter eine größere Aussagekraft als für das Längenalter, da das endgültige Skeletalalter, das erreicht wird, für alle Jungen und Mädchen gleich ist, während die Endlänge, auch mitbestimmt vom Erbgut, variiert (47).

Während eine Unterdosierung bei regelmäßigen Kontrollen von PBI, Wachstumsraten und Zuwachsraten immer zu erkennen ist, ist eine Überdosierung in einigen Fällen nur durch die Bestimmung von Knochen- und Längenalter und den Vergleich mit dem Lebensalter aufzudecken. Es muß sich hierbei um Fälle mit latenter und langdauernder Überdosierung handeln. 2 Patienten wurden beobachtet, bei denen sich eine Überdosierung weder klinisch noch am, allerdings im oberen Normbereich befindlichen, PBI bemerkbar machte. Auffallend war lediglich ein stark vorangeeiltes Knochenalter, welches Längen- und Lebensalter übertraf. Dieses Überkreuzen muß vermieden werden, da sonst im Endeffekt ein schlechtes Wachstumsresultat erzielt wird (13,18,29).

9. Dosierung

Tabelle 9 zeigt das durchschnittliche Körpergewicht von vollsubstituierten Patienten, die mit der gleichen Hormondosis Novothyral^R/die behandelt wurden. Zusammenfassend kann gesagt werden, daß auf 20 kg Körpergewicht 1/2 Tbl. Novothyral^R/die verabreicht werden muß, um eine Vollsubstitution des Hormonbedarfs zu erhalten. Diese Hormondosis wird auch in der Literatur (21) empfohlen. Wie allerdings in der Abbildung 5 an der zum Teil erheblichen Streuung der Körpergewichtswerte zu erkennen ist, kann diese Aussage lediglich als grobe Richtlinie gelten. Die geeignete Hormondosis wurde auch schon in Abhängigkeit von der Körperoberfläche gewählt (69). Inwieweit diese Methode Vorteile bringt, ist noch in weiteren Untersuchungen zu klären. Auf jeden Fall hat die Dosierung des Hormonpräparates abhängig von der klinischen Untersuchung und von den vorangehend beschriebenen Kontrollparametern zu erfolgen. Immer ist eine Vollsubstitution an-

zustreben. Nur bei hypothyreoten Patienten mit irreversiblen schwerem geistigem Defekt ist, auch nach Meinung anderer Autoren (60,70), die Dosis vorsätzlich zu reduzieren. Im leicht hypothyreoten Zustand sind die bei optimaler Therapie widerspenstigen Patienten umgänglicher.

II SEKUNDÄRE HYPOTHYREOSE

1. Hormonjod (PBI) und Serum-Cholesterin

Bei unbehandelten Patienten liegen die PBI-Werte im unteren, die Cholesterin-Werte im oberen Normbereich (vgl. Tab. 10 und Abb. 6). PBI-Werte unter 2.1 $\mu\text{g}\%$ und Cholesterin-Werte über 290 mg % wurden bei keinem dieser Patienten gefunden. Daran ist deutlich zu erkennen, daß die Schilddrüsenunterfunktion der sekundären Hypothyreose nur mittelstark ist. Entsprechend bilden sich auch die klinischen Symptome nur gering aus, woraus sich wiederum Schwierigkeiten bei der Diagnosestellung ergeben. So wird darauf hingewiesen (74, 75), daß sich unter dem klinischen Bild einer vegetativen Dystonie oft die sekundäre Form der Hypothyreose verbirgt.

Teilsubstitution war klinisch und in 3 von 5 Fällen auch am unter 3.2 $\mu\text{g}\%$ erniedrigten PBI festzustellen. Die bei 4 teilsubstituierten Patienten bestimmten Cholesterin-Werte waren in nur 2 Fällen so stark erhöht, daß die Unterbehandlung offenbar wurde. Einmal allerdings fiel sogar bei einem, mit 4.6 $\mu\text{g}\%$, normalem PBI ein mit 292 mg % erhöhter Cholesterinspiegel auf.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß bei der sekundären Hypothyreose eine Therapiekontrolle durch regelmäßig vorgenommene klinische Untersuchungen und PBI-Bestimmungen erfolgen kann. Erhöhte Cholesterin-Werte sind bei Schilddrüsenhormonmangel nicht immer nachzuweisen, wie an der Standardabweichung des Cholesterinmittelwertes, bei unbehandelten Patienten, ersichtlich ist (s. Abb. 6). Beim gleichen Kollektiv sind die PBI-Werte dagegen stets im unteren Normbereich oder darunter gelegen. Bei den Kontrolluntersuchungen sollte trotzdem auch

das Serum-Cholesterin mit bestimmt werden, da eine Teilsubstitution manchmal nur klinisch und am erhöhten Cholesterinspiegel erkennbar ist, wie an einem Fall mit normalem PBI, aber erhöhtem Serum-Cholesterin gezeigt werden konnte.

2. Transaminasen GOT und GPT

Im Gegensatz zu den primären Hypothyreosen sind die Transaminasen bei den sekundären Hypothyreosen, wohl wegen des geringeren Hormonmangels, nicht signifikant verändert.

3. Wachstum und Knochenreifung

Wachstum und Knochenreifung wurden auch bei den sekundären Hypothyreosen regelmäßig kontrolliert. Bei diesen Parametern sind Therapieerfolge bei kombinierter T_3 - T_4 -Behandlung im Einzelfall zwar zu erkennen, aber nicht zusammengefaßt auswertbar. Einige Patienten erhielten das Schilddrüsenhormonpräparat seit zu kurzer Zeit, um bei den genannten Parametern sichtbare Behandlungserfolge zu erzeugen. Andere Patienten wurden zusätzlich mit STH (Somatotropes Hormon) = HGH (Human growth hormone) behandelt, so daß die alleinige Novothyralwirkung auf Wachstum und Knochenreifung nicht klar ersichtlich ist. Die restlichen Patienten stellen ein zu kleines Kollektiv dar, um aus den zusammengefaßten Ergebnissen allgemeine Schlüsse ziehen zu können.

4. Dosierung

Die sekundären Hypothyreosen wurden wie die primären mit Novothyral^R behandelt. Die Therapie wurde einschleichend begonnen und die Dosis vorsichtig bis zur Vollsubstitution gesteigert, da Patienten mit sekundärer Hypothyreose wesentlich empfindlicher auf Überdosierung von Schilddrüsenhormonpräparaten reagieren sollen (49), als gesunde Menschen. Weiter ist zu beachten, daß beim Hypophysenvorderlappenversagen mit gleichzeitiger Schilddrüsen- und Nebennierenrindeninsuffizienz zuerst Corticosteroide und erst später Schilddrüsenhormone verabreicht werden dürfen, um eine Addison-Krise zu vermeiden (54,74).

Tabelle 11 zeigt das durchschnittliche Körpergewicht von vollsubstituierten Patienten, die mit der gleichen Hormondosis Novothyral^R/die behandelt wurden. Zusammengefaßt kann festgestellt werden, daß bei den sekundären Hypothyreosen, wie auch bei den primären, auf 20 kg Körpergewicht 1/2 Tbl. Novothyral^R/die, zur Vollsubstitution des Hormonbedarfs, verabreicht werden muß. Dies deckt sich nicht mit den Berichten anderer Autoren (24,63), deren Untersuchungsergebnisse zeigten, daß für die Substitutionsbehandlung der primären Hypothyreose größere Hormondosen notwendig sind, als für die der sekundären Hypothyreose. Beim geringeren Hormonmangel der sekundären Hypothyreosen, wie vorangehend erwähnt, erscheinen die letztgenannten Ergebnisse einleuchtend. Die kleine Zahl der vollsubstituierten Patienten mit sekundärer Hypothyreose und die erhebliche Streuung der Körpergewichtswerte dieser Patienten bei gleicher Substitutionsdosis/die (s. Abb. 7) schränken die Aussagekraft des für diese Patientengruppe gewonnenen Ergebnisses ein und deuten auf einen zufälligen Wert hin.

III BLANDE STRUMA

1. Patientengut

Alle sicht- und tastbaren Schilddrüsenvergrößerungen ohne Entzündung, Malignität und Hyperthyreose wurden als blande Strumen in diese Untersuchungsreihe aufgenommen. Diese Abgrenzung der blanden Struma gegenüber anderen Schilddrüsenvergrößerungen ist auch in einer anderen Arbeit beschrieben worden (20). 15 Mädchen und 5 Knaben hatten eine solche blande Struma. Die Untersuchungsergebnisse anderer Autoren (15, 19,26,38,40,49,69), daß der Kropf bei Frauen häufiger auftritt, als bei Männern, können damit auch für dieses Kollektiv voll bestätigt werden.

2. Zeitlicher Beginn der Schilddrüsenvergrößerung

Eine Häufung der Strumenentwicklung ist im Alter von 7 Jahren bis zu 8 Jahren, 3 Monaten und von 13 Jahren, 7 Monaten

bis zu 14 Jahren, 7 Monaten festzustellen (vgl. Abb. 8). In beiden Altersgruppen sind es jeweils 5 Patienten, die eine Schilddrüsenvergrößerung bemerkten. Diese Beobachtung läßt sich durch eine vorübergehend erhöhte Aktivität des endokrinen Systems mit kompensatorischer Schilddrüsenvergrößerung in beiden Entwicklungsphasen leicht erklären. Bei den Strumen der älteren Altersgruppe handelt es sich um die sogenannten Pubertätsstrumen, bei denen die Hyperplasie, aus oben ersichtlichen Gründen, bekanntlich oft nur von passagerer Natur ist. Bei 2 Patienten der jüngeren Altersgruppe wurde keine Therapie durchgeführt (klinisch waren keine Hypothyreosezeichen erkennbar; das PBI lag mit 5.5 bzw. 6.7 μ % im Normbereich). Trotzdem kam es in einem Fall innerhalb von 5 Monaten zur völligen Strumarückbildung. Im anderen Fall läßt sich eine Aussage noch nicht machen, da die Struma erst seit 2 Monaten besteht.

3. Hormonjod (PBI)

Bei unbehandelten Patienten mit blander Struma ist das PBI meist im unteren Normbereich gelegen. Während der Behandlung mit dem Kombinationspräparat Novothyral^R nehmen die PBI-Werte bis über den mittleren Normbereich zu (vgl. Tab. 12 und Abb. 10). Damit können die Untersuchungsergebnisse anderer Autoren (11,15,19,51,69) bestätigt werden, daß klinisch euthyreote Patienten mit blanden Strumen einen gewissen Mangel an zirkulierenden Schilddrüsenhormonen aufweisen. Vor allem bei den Pubertätsstrumen sind aber auch PBI-Werte im oberen Normbereich zu beobachten.

Bei Verdacht auf eine blande Struma ist das PBI zu bestimmen, um eine Hyperthyreose auszuschließen. Dies wird auch von anderer Seite empfohlen (20).

Für die Therapiekontrolle ist die PBI-Bestimmung weniger gut geeignet. Die Dosierung des Schilddrüsenhormonpräparates hat aufgrund der klinischen Untersuchung, vor allem des Strumabefundes, zu erfolgen. Bei diesem Vorgehen zeigte sich, daß PBI-Werte über 5.2 μ % immer für eine optimale

Behandlung und FBI-Werte unter 4.2 $\%$ immer für eine Teils-
substitution sprachen.

4. Serum-Cholesterin und die Transaminasen GOT und GPT

Bei Patienten mit blander Struma waren weder der Cholesterinspiegel noch die Transaminasen GOT und GPT erhöht. Eine Änderung dieser Parameter ist, wie bei den primären Hypothyreosen zu sehen ist, erst bei deutlichem Schilddrüsenhormonmangel zu erwarten.

5. Gewicht, Wachstum, Knochenreifung

Das Körpergewicht der Patienten mit blander Struma ist normal. Wie auch beschrieben wird (11,20), hat die Schilddrüsenhormontherapie keinen Einfluß auf das Gewicht.

Es wird berichtet, daß jugendliche Kropfträger größer sind als schilddrüsengesunde Gleichaltrige (29). Bei den 20 Patienten dieser Untersuchungsreihe lag die Körperlänge vor Behandlungsbeginn und auch während der Behandlung sechzehnmal über der mittleren Norm (dreimal sogar über dem 2s-Bereich). Die Körperlänge der Patienten mit blander Struma scheint damit tatsächlich etwas über der Norm zu liegen. Es muß aber gesagt werden, daß für die Auswertung der Körperlängen das Somatogramm von Vogt (67) herangezogen wurde, das vielleicht dem neuesten Stand nicht mehr entsprechen mag. Zumindest läßt sich aber doch schließen, daß die blanden Strumen nicht mit einem Minderwuchs einhergehen, wie er bei den Hypothyreosen zu beobachten war. Nur viermal befand sich die Körperlänge unter der mittleren Norm, jedoch noch im 2s-Bereich. Der vermutlich familiär bedingte Kleinwuchs konnte auch unter der Schilddrüsenhormonbehandlung (Therapiedauer zwischen 7 Monaten und 2 Jahren, 2 Monaten) nicht ausgeglichen werden.

Bei Patienten mit blander Struma waren die Wachstumsraten und die Knochenalterzuwachsrate vor der Behandlung normal, und es konnte auch keine abnorme Änderung unter der Schilddrüsenhormontherapie beobachtet werden.

6. Dosierung

Den Empfehlungen der Literatur gemäß (14,19,20,24,30,51) wurden die blanden Strumen mit einem Schilddrüsenhormonpräparat behandelt. Wie bei den primären - und sekundären Hypothyreosen hat sich dabei das Kombinationspräparat Novothyral^R bewährt. Auch von anderer Seite (11,14,15,20,31,49, 69) liegen übereinstimmend sehr gute Ergebnisse vor bei der Behandlung der blanden Struma mit dem Kombinationspräparat. Bei optimaler Dosierung verschwinden, nach vierwöchiger Behandlung, die subjektiven Beschwerden, und es kommt, durch den zur gleichen Zeit eingetretenen Suppressionseffekt, zur Strumarückbildung. Ähnliche Beobachtungen werden auch von anderen Autoren (11,23,24) berichtet. Bei einer Behandlungsdauer von 6 Monaten bis zu 2 Jahren wird die Erfolgsquote mit 70 bis 90 % angegeben (11,14,15,20,30). Der Behandlungserfolg ist dabei deutlich von der Dauer der Therapie abhängig, dagegen nicht vom Alter des Patienten und auch nicht von der Strumadauer (24). Bei der geringen Patientenzahl dieser Untersuchungsreihe lassen sich an dieser Stelle jedoch keine allgemeingültigen Aussagen über den Therapieerfolg, hinsichtlich der Strumarückbildung, machen.

Tabelle 13 zeigt das durchschnittliche Körpergewicht der Patienten, die bei gleicher Hormondosis Novothyral^R/die optimal behandelt waren. Zusammengefaßt kann gesagt werden, daß Patienten mit blander Struma, zur optimalen Behandlung, sicherlich eine viel kleinere tägliche Hormondosis benötigen als Patienten mit primärer - oder sekundärer Hypothyreose; zumal, da bei blander Struma auch nur eine Teilsubstitution des Hormonbedarfs anzustreben ist (24,31,69). Wie in der Abbildung 9 an der erheblichen Streuung der Körpergewichtswerte der optimal behandelten Patienten zu sehen ist, kann eine allgemeine Richtdosis, bezogen auf das Körpergewicht, nicht angegeben werden.

Z U S A M M E N F A S S U N G

Verschiedene Parameter des Schilddrüsenfunktionszustandes wurden auf ihre Brauchbarkeit für die Behandlungskontrolle der primären und sekundären Hypothyreose sowie der blanden Struma untersucht. Als Leitlinie für die Beurteilung galt der klinische Zustand mit Vermeidung von Zeichen einer Über- oder Underdosierung sowie die Gesamtheit der erhobenen Befunde. Geprüft wurden PBI, Serum-Cholesterin, Wachstumsraten, Knochenalter, Längenalter und Zuwachsraten des Knochen- und Längenalters. Außerdem wurde eine Beziehung zwischen Körpergewicht und optimaler Hormondosis aufgestellt. Im Rahmen dieser Untersuchung wurden 93 Patienten (50 mit primärer H., 23 mit sekundärer H. und 20 mit blander Struma) berücksichtigt, die alle mit einem Schilddrüsenhormonkombinationspräparat (Novothyral^R) behandelt worden waren. Die Untersuchungen haben zu folgenden Ergebnissen geführt:

primäre und sekundäre Hypothyreose

PBI: Die PBI-Bestimmung hat sich bei Behandlung mit einem Kombinationspräparat als Kontrollparameter gut bewährt. Zur vollen Substitution des Hormonbedarfs ist die zu verabreichende Hormondosis so zu wählen, daß die zuvor erniedrigten PBI-Werte in den mittleren Normbereich zu liegen kommen. PBI-Werte unter 3.2 γ % sind beweisend für eine Teilsubstitution, während Werte über 7.5 γ % für eine Überdosierung sprechen. Bei einigen der vollsubstituierten Patienten sind allerdings auch über dem Normbereich und auch im unteren Viertel desselben liegende PBI-Werte zu beobachten. In diesen Fällen lassen sich Überdosierung und Teilsubstitution nur durch normale Zuwachsraten des Knochen- und Längenalters ausschließen.

Serum-Cholesterin: Während bei schweren hormonalen Entgleisungen der Cholesterinspiegel im Serum immer erhöht ist, ist die Cholesterinbestimmung für die Therapiekontrolle nur schlecht geeignet, da meist weder Überdosierung noch Teilsubstitution an erniedrigten bzw. erhöhten Cholesterinwerten erkennbar sind.

In einigen Fällen werden bei optimaler Hormontherapie erhöhte Cholesterinwerte gefunden.

Wachstumsrate: Bei zuvor unbehandelten Patienten nach Hormongaben sowie bei teilsubstituierten Patienten nach Heraufsetzen der Dosis wird ein vorübergehend stark beschleunigtes "Aufholwachstum" beobachtet. Auch schon bei einschleichender Anfangsdosis - Patienten sind dann teilsubstituiert - tritt ein "Aufholwachstum" ein. Das Aufholwachstum ist deshalb kein guter Kontrollparameter. Die Wachstumsraten sind bei Vollsubstitution meist gering über der Norm und bei Teilsubstitution meist deutlich unter der Norm gelegen. Die Beurteilung der Behandlung kann aber nur durch gleichzeitig bestimmtes Knochen- und Längenalter und PBI erfolgen, da bei Vollsubstitution auch erniedrigte und bei Teilsubstitution auch erhöhte Wachstumsraten gefunden werden. Bei teilsubstituierten Patienten tritt nach Dosiserhöhung, selbst bei schon beschleunigter Wachstumsrate, immer eine weitere Erhöhung der Wachstumsrate ein.

Knochen- und Längenalter: Bei Kindern empfiehlt sich zur Therapiekontrolle die laufende Überwachung des Knochen- und Längenalters. Retardierung vor der Behandlung und Vorauseilung unter der Therapie sind für das Knochenalter deutlicher als für das Längenalter. Eine Überdosierung ist in einigen Fällen weder klinisch, noch am erhöhten PBI erkennbar, sondern lediglich am stark vorangeeilten Knochenalter.

Zuwachsraten: Während eine Unterdosierung durch verminderte Zuwachsraten - vor allem des Knochenalters - fast immer angezeigt wird, bleibt eine Überdosierung, bei gleichbleibenden Zuwachsraten, stets unbemerkt. Die Zuwachsraten sind deshalb als Kontrollparameter nur mit Einschränkung brauchbar.

Dosierung: Zur Vollsubstitution des Hormonbedarfs sind bei den primären, wie auch bei den sekundären Hypothyreosen, im allgemeinen auf 20 kg Körpergewicht 1/2 Tbl. Novothyral^R/die zu verabreichen.

Zusammenfassend läßt sich sagen, daß bei der Behandlung einer

Schilddrüsenunterfunktion mit einem Kombinationspräparat eine adäquate Hormondosis vor allem durch klinische Untersuchung, aber auch durch gleichzeitige Bestimmung von PBI, Knochen- und Längenalter abgeschätzt werden kann.

blande Struma

Bei Verdacht auf eine blande Struma ist das PBI zum Ausschluß der Hypo- und Hyperthyreose immer zu bestimmen. Es zeigt sich, daß klinisch euthyreote Patienten mit blander Struma einen gewissen Mangel an zirkulierenden Schilddrüsenhormonen aufweisen. Für die Therapiekontrolle ist die PBI-Bestimmung weniger gut geeignet. Allerdings sprechen PBI-Werte zwischen 5.2 μ g/l und 7.0 μ g/l immer für eine optimale Behandlung, während PBI-Werte unter 4.2 μ g/l immer für eine Teilsubstitution sprechen.

Bei Patienten mit blander Struma sind Serum-Cholesterin, Körperlänge, Wachstumsraten, Knochenalter und Knochenalterzuwachs-raten vor der Behandlung normal. Es kann auch keine abnorme Änderung dieser Parameter unter der Schilddrüsenhormontherapie beobachtet werden.

Tabelle 1

Zeitpunkt der Behandlungsaufnahme bei primären Hypothyreosen

Behandlungsbeginn	nicht feststellbar			
	Mittel $\bar{x}$ (Jahre;Monate)	n	n	
Hypothyreoseerkrankungen vor Einführung des Kombinationspräparates (n=32 Patienten)	2; 2 0;2 - 10;7	23	9	
Hypothyreoseerkrankungen nach Einführung des Kombinationspräparates (n=18 Patienten)	5;11 0;1 - 12;9	18	-	
gesamt	3;10 0;1 - 12;9	41	9	

Tabelle 2

Primäre Hypothyreose: PB¹²⁷I, Serum-Cholesterin, Transaminasen GOT u. GPT und der De-Ritis'Quotient GOT/GPT vor Behandlungsbeginn, bei Teil- u. Vollsubstitution.

Parameter	Gruppe	n	$\bar{x}$ (Streubereich)	s	Signifikanzprüfung		
					t	p	
PB ¹²⁷ I %	unbehandelt	27	1.51 (0-4.8)	0.94	□	13.00	0.0002
	voll subst.	55	5.23 (2.1-8.5)	1.32			
	teil subst.	12	3.76 (2.4-7.3)				
Cholesterin mg%	unbehandelt	25	315 (152-492)	99	□	6.57	0.0002
	voll subst.	41	201 (108-334)	39			
	teil subst.	10	202 (139-300)				
GOT mU/ml	unbehandelt	22	21.38 (5.6-36)	8.43	□	2.73	0.008
	voll subst.	37	16.40 (9.1-36)	5.71			
	teil subst.	7	18.91 (9.2-29.5)				
GPT mU/ml	unbehandelt	22	10.95 (3.8-23)	4.82	□	0.92	0.4
	voll subst.	37	9.69 (3.8-31.8)	5.13			
	teil subst.	7	11.70 (5.6-19.7)				
GOT/GPT	unbehandelt	22	2.16 (1.34-4.70)	0.81	□	2.12	0.04
	voll subst.	37	1.82 (1.13-2.91)	0.40			
	teil subst.	7	1.71 (1.24-2.27)				

Tabelle 3

Primäre Hypothyreose: Verteilung der PB¹²⁷I-Werte bei verschiedenen Gruppen.

PB ¹²⁷ I	γ %	<u>unbehandelt</u> n	<u>teil subst.</u> n	<u>voll subst.</u> n
	0-3.2	26	6	1
	3.3-4.2	-	4	13
	4.3-5.2	1	-	17
	5.3-6.2	-	1	10
	6.3-7.2	-	-	10
	> 7.2	-	1	4

Tabelle 4

Primäre Hypothyreose: Verteilung der Serum-Cholesterin-Werte bei verschiedenen Gruppen.

Cholesterin mg%	<u>unbehandelt</u> n	<u>teil subst.</u> n	<u>voll subst.</u> n
< 125	-	-	2
125-250	7	9	36
> 250	18	1	3

Tabelle 5

Primäre Hypothyreose: Wachstumsraten (bestimmt nach V o g t) und Zuwachsraten des Knochen- und Längenalters (bestimmt nach M e r e d i t h) bei folgenden Gruppen:

- A 3-6 Monate nach Behandlungsbeginn (Aufholwachstum)
- B mehr als 6 Monate nach Behandlungsbeginn (voll substituiert)
- C unterdosiert (teil substituiert)
- D 3-6 Monate nach Dosiserhöhung

Wachstumsraten: Die zwischen 2 Messungen gefundenen Wachstumsraten wurden auf den jährlichen Zuwachs umgerechnet. Dieser wird in der Tabelle in Prozent des normalen Zuwachses angegeben.

Zuwachsraten: Die zwischen 2 Messungen erhaltene Differenz der Werte für das Knochen- und Längenalter wurde auf den jährlichen Zuwachs umgerechnet. In der Tabelle wird die Zuwachsrate als Quotient angegeben: Entwicklungsalter-Zuwachs / Lebensalter-Zuwachs.

				Signifikanzprüfung			
Gruppe	n	$\bar{x}$ (Streubereich)	s	t	p		
Wachstumsrate in Prozenten des Normalen							
A	31	188.6 (100-400)	81.2	□	4.2	0.0002	
B	59	132.3 (34-280)	46.0				
C	22	79.1 (0-160)	46.9	□	5.4	0.0002	
D	17	168.1 (110-280)	55.9				
Zuwachsrate als Quotient: Entwicklungsalterzuwachs/Lebensalterzuwachs							
Knochenalter	A	18	2.21 (0.65-3.83)	0.94	□	2.56	0.014
	B	30	1.48 (0.45-4.00)	0.89			
	C	15	0.42 (0-1.23)	0.41	□	4.00	0.001
	D	7	1.49 (0.94-3.00)	0.76			
Längenalter	A	18	1.39 (0.42-3.20)	0.68	□	1.49	0.14
	B	30	1.16 (0.58-2.33)	0.37			
	C	15	0.76 (0.17-1.25)	0.32	□	2.93	0.008
	D	7	1.17 (1.00-1.67)	0.24			

Tabelle 6

Primäre Hypothyreose: Vergleich der bei den Patienten ermittelten Wachstumsraten mit der Norm. Gruppeneinteilung (A-D) und Errechnung der Wachstumsraten wie in Tabelle 5.

Wachstumsrate	$\frac{A}{n}$	$\frac{B}{n}$	$\frac{C}{n}$	$\frac{D}{n}$
unter der Norm	-	11	16	-
Norm	1	10	1	-
über der Norm	30	38	5	17

Tabelle 7

Primäre Hypothyreose: Verteilung der Zuwachsraten von Knochen- und Längenalter. Gruppeneinteilung (A-D) und Errechnung der Zuwachsraten wie in Tabelle 5.

Zuwachsrate	$\frac{A}{n}$	$\frac{B}{n}$	$\frac{C}{n}$	$\frac{D}{n}$
Knochenalter				
unter 1	2	4	14	1
1-2	4	20	1	5
über 2	12	6	-	1
Längenalter				
unter 1	4	7	11	-
1-2	11	22	4	7
über 2	3	1	-	-

Tabelle 8

Primäre Hypothyreose: Vergleich von Knochenalter, Längenalter und Gewichtsalter zu Beginn und am Ende der Beobachtungsperiode.

Knochen- und Längenalter sind in Prozent des Lebensalters angegeben; Gewichtsalter dagegen in Prozent des Längenalters.

Parameter	n	zu Beginn $\bar{x}$ (Streuereich)	am Ende $\bar{x}$ (Streuereich)
unbehandelte Patienten			
Knochenalter	13	40.6 (0- 84)	71 (28.2-158)
Längenalter	13	53.2 (33- 71)	70.3 (48.6-111)
Gewichtsalter	13	137.2 (91-205)	110.7 (97.3-141)
mit Thybon, Thyreoidin oder Thyroxin vorbehandelte Patienten			
Knochenalter	16	77.2 (37.3-106)	86 (61 -114.2)
Längenalter	16	81.7 (45.2-111)	85.7 (64.5-110)
Gewichtsalter	16	108.2 (81 -131)	107.2 (91.5-150)

Tabelle 9 primäre Hypothyreose

Mittelwerte des Körpergewichts in 3 Patientengruppen bei voller Substitutionstherapie mit dem Kombinationspräparat^a

Substitutionsdosis	n	Körpergewicht in kg $\bar{x}$ (Streuereich)
1/4 Tbl./die	9	10.8 (3.5-20.5)
1/2 Tbl./die	23	21.3 (10.4-45)
3/4 Tbl./die	12	29.5 (17.5-46.8)

^a Novothyral^R

Tabelle 10

Sekundäre Hypothyreose: PBI und Serum-Cholesterin vor Behandlungsbeginn und bei Vollsubstitution.

Parameter	Gruppe	n	$\bar{x}$ (Streubereich)	s	Signifikanzprüfung		
					t	p	
PBI %	unbehandelt	14	3.57 (2.1-5.2)	0.92	]	4.51	0.00
	voll subst.	6	5.53 (4.3-6.4)	0.78			
Cholesterin mg%	unbehandelt	12	227 (169-326)	45	]	1.48	0.15
	voll subst.	4	185 (125-258)	62			

Tabelle 11 sekundäre Hypothyreose

Mittelwerte des Körpergewichts in 3 Patientengruppen bei voller Substitutionstherapie mit dem Kombinationspräparat^a

Substitutionsdosis	n	Körpergewicht in kg
		$\bar{x}$ (Streubereich)
1/2 Tbl./die	8	22.0 (16.0-32.5)
3/4 Tbl./die	4	29.0 (18.5-40.0)
1/1 Tbl./die	3	49.0 (32.0-59.0)

^a Novothyral^R

Tabelle 12

Blande Struma: FBI und Serum-Cholesterin vor Behandlungsbeginn, bei Teil und Vollsubstitution.

Parameter	Gruppe	n	$\bar{x}$ (Streubereich)	s	Signifikanzprüfung		
					t	p	
FBI %	unbehandelt	16	4.38 (2.1-6.4)	1.56	]	2.17	0.04
	voll subst.	11	5.50 (4.4-7.0)	0.82			
	teil subst.	7	3.94 (2.8-4.8)				
Cholesterin mg%	unbehandelt	6	200 (135-265)	43	]	0.39	n.s.
	voll subst.	10	193 (138-232)	28			
	teil subst.	7	197 (153-235)				

Tabelle 13

Blande Struma: Mittelwerte des Körpergewichts in 2 Patientengruppen bei voller Substitutionstherapie mit dem Kombinationspräparat^a

Substitutionsdosis	n	Körpergewicht in kg $\bar{x}$ (Streubereich)
1/2 Tbl./die	10	38.0 (23.1-58.0)
1/1 Tbl./die	5	53.5 (47.0-62.5)

^a Novothyral^R

Alter in Monaten
bei Therapiebeginn

Zahl der
Patienten

20

15

10

5

Hypothyreoseerkrankungen
vor Einführung des
Kombinationspräparates
n=23

15

10

5

Hypothyreoseerkrankungen
nach Einführung des
Kombinationspräparates
n=18

10 20 30 40 50 60 70 80 90 100 110 120 130 140 150 160

Alter in Monaten

Abbildung 1: Zeitpunkt der Behandlungsaufnahme bei 41 primären Hypothyreose. Die mit einem x gekennzeichneten Patienten sind geistig schwer retardiert.

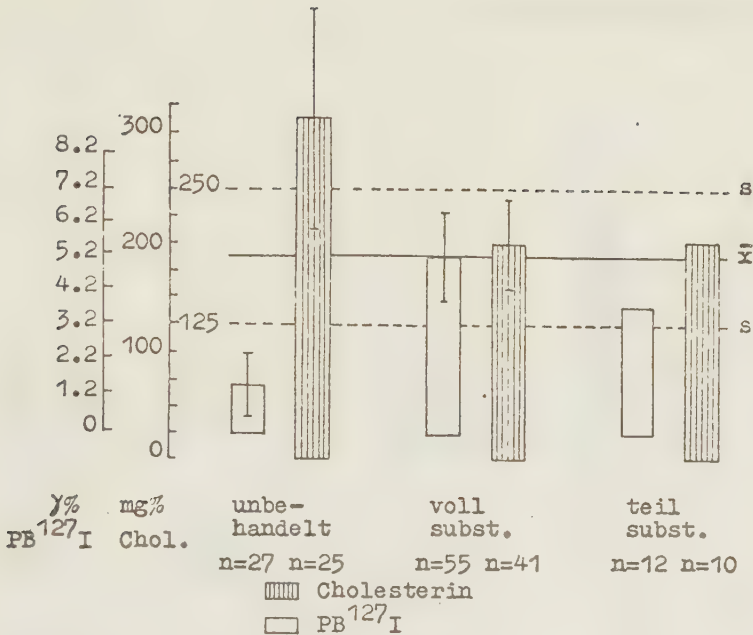


Abbildung 2: Mittelwerte $\bar{x}$ und Standardabweichungen s von PB¹²⁷I und Serum-Cholesterin bei unbehandelten, teil- und vollsubstituierten Hypothyreosepatienten.

Die normalen Mittelwerte ($\bar{x}$) des PBI und des Serum-Cholesterins wurden in der Abbildung auf die gleiche Höhe gebracht und die entsprechenden Standardabweichungen (s) maßstabgerecht aufgetragen.

Beim Kollektiv der teilsubstituierten Patienten wurde auf die Darstellung der Standardabweichung verzichtet, weil bei der geringen Patientenzahl das Kollektiv zu unterschiedlich war.

Normalwerte des PBI nach S c r i b a , P. C. (55).
 Normalwerte des Serum - Cholesterins nach
 H o e f l m a y r , J.: Ärztl. Praxis. 15, 1604 (1963).

Entwicklungsalterzuwachs
Lebensalterzuwachs

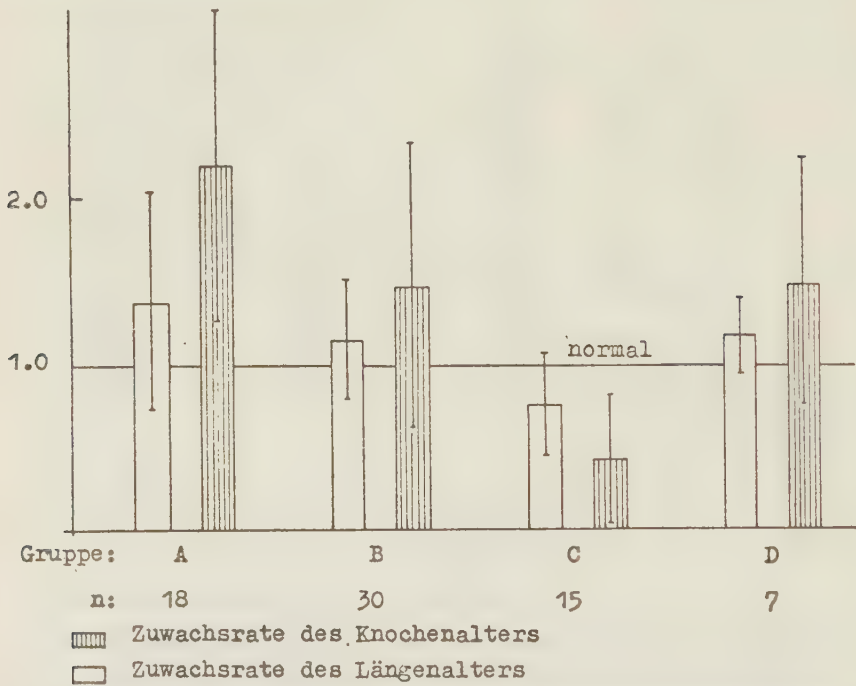


Abbildung 3: Primäre Hypothyreose. Mittelwerte und Standardabweichungen der Knochen- und Längenalter - Zuwachsraten. Gruppeneinteilung (A-D) wie in Tabelle 5.

Wachstumsrate in
Prozenten des Normalen

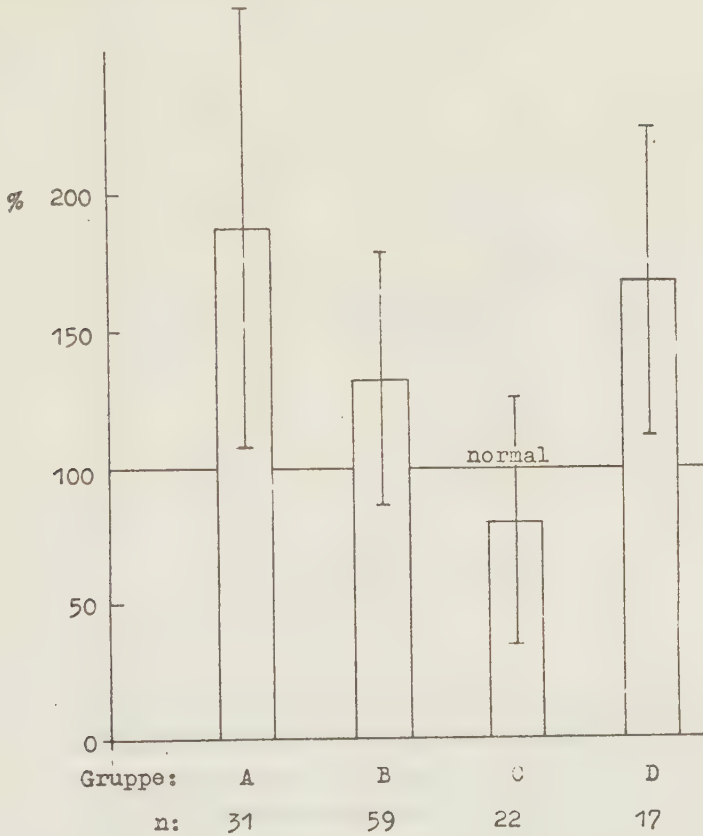


Abbildung 4: Primäre Hypothyreose. Mittelwerte und Standardabweichungen der Wachstumsraten. Gruppeneinteilung (A-D) wie in Tabelle 5.

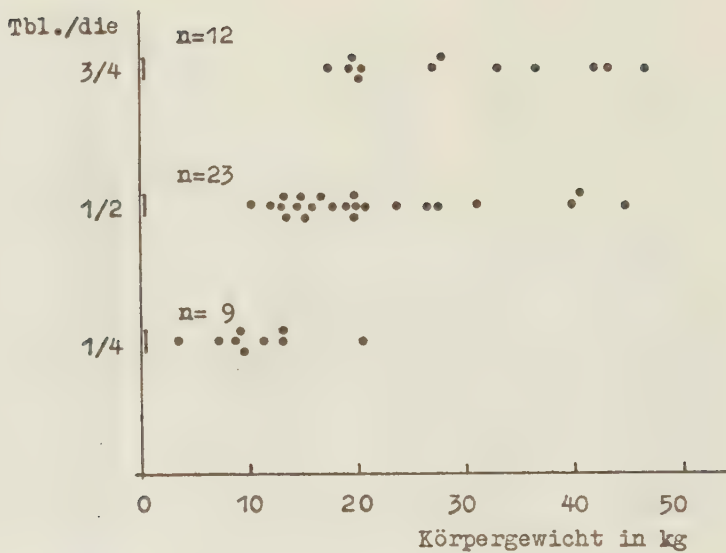


Abbildung 5: Primäre Hypothyreose. Dosierung von Novothyral^R in Beziehung zum Körpergewicht bei voller Substitution des Hormonbedarfs.

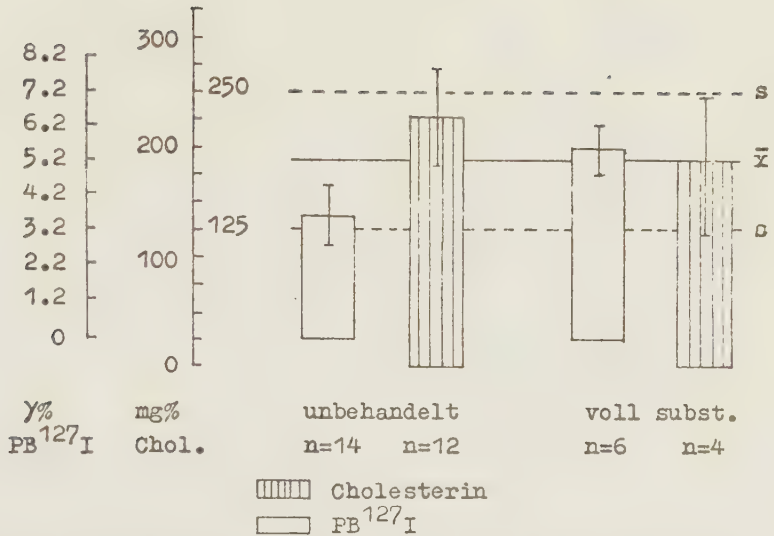


Abbildung 6: Sekundäre Hypothyreose. Mittelwerte $\bar{x}$ und Standardabweichungen s von PBI und Serum-Cholesterolin bei unbehandelten und vollsubstituierten Patienten.

Die normalen Mittelwerte ($\bar{x}$) des PBI und des Serum-Cholesterins wurden wie in der Abbildung 2 auf die gleiche Höhe gebracht und die entsprechenden Standardabweichungen (s) maßstabgerecht aufgetragen.

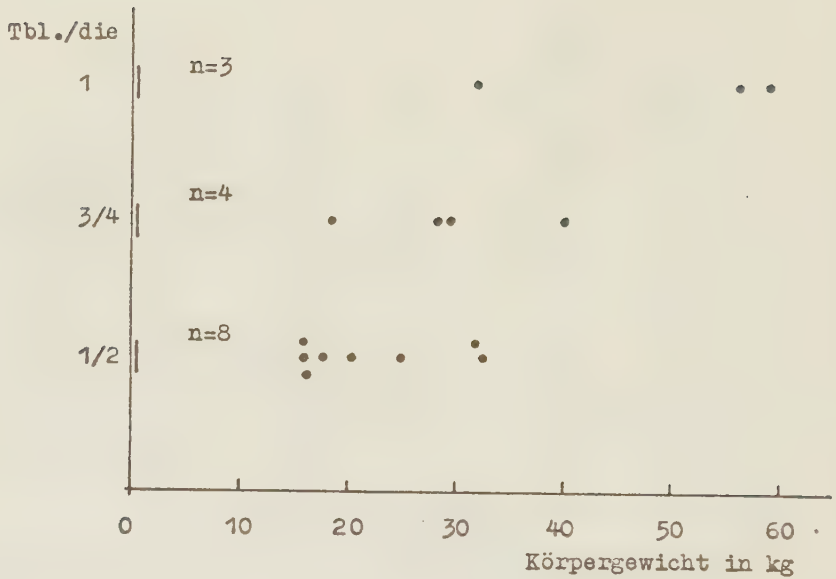


Abbildung 7: Sekundäre Hypothyreose. Dosierung von Novo-thyral^R in Beziehung zum Körpergewicht bei voller Substitution des Hormonbedarfs.

Zahl der
Patienten

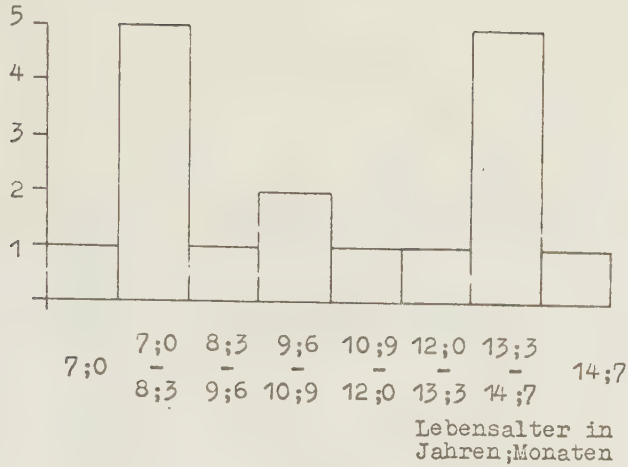


Abbildung 8: Blande Struma. Zeitliches Auftreten der Struma bei 17 Patienten.

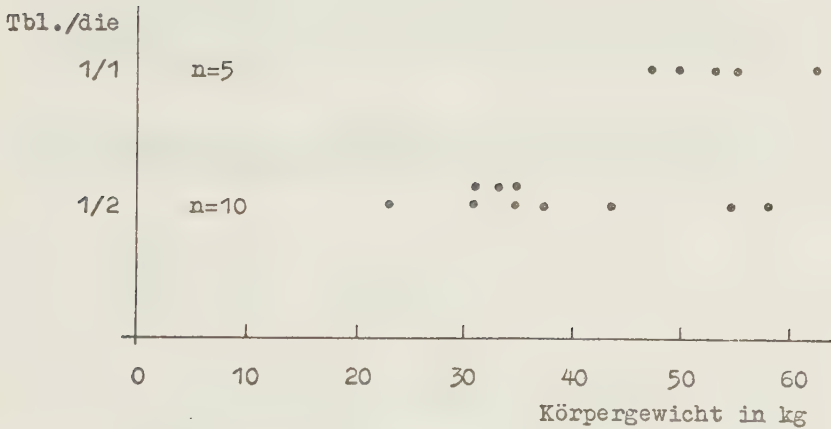


Abbildung 9: Blande Struma. Dosierung von Novothyral^R in Beziehung zum Körpergewicht bei voller Substitution des Hormonbedarfs.

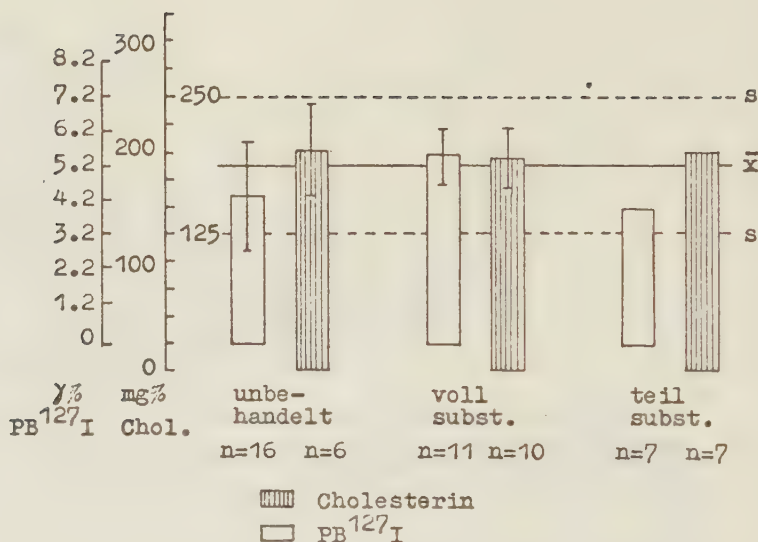


Abbildung 10: Blande Struma. Mittelwerte $\bar{x}$ und Standardabweichungen s von PB ¹²⁷I und Serum-Cholesterin bei unbehandelten, teil- und vollsubstituierten Patienten.

Die Eintragung des Normbereiches von PBI und Serum-Cholesterin erfolgte wie in den Abbildungen 2 und 6.

1. ALLEY, R. A., DANOWSKI, T. S., ROBBINS, J. L., WEIR, T. F., SABEH, G., MOSES, C. L.: Indices during administration of thyroxine and triiodothyronine to euthyroid adults. *Metabolism* 17, 97 (1968).
2. ANDERSEN, H.: Studies of hypothyroidism in children. *Acta Paediatrica* 50, 201 (1960) Suppl. 125
3. BARKER, S. B.: Determination of protein bound iodine. *J. biol. Chem.* 173, 715 (1948).
4. BEIERWALTES, W. H., ROBBINS, J.: Familial increase in the thyroxine-binding sites in serum alpha globulin. *J. clin. Invest.* 38, 1683 (1959).
5. BRAVERMAN, L. E., DAWBER, N. A., INGBAR, S. H.: Observations concerning the binding of thyroid hormones in sera of normal subjects of varying ages. *J. clin. Invest.* 45, 1273 (1966).
6. BRAVERMAN, L. E., INGBAR, S. H.: Anomalous effects of certain preparations of desiccated thyroid on serum protein-bound iodine. *New Eng. J. Med.* 270, 439 (1964).
7. BUTENANDT, O.: Serum enzyme activity in hypothyroidism. *Israel J. Med. Sci.* Vol. 4, No. 2, 285 (1968).
8. DORFF, G. B.: Sporadic cretinism in one of twins. Report of cases with roentgen demonstration of osseous changes that occurred in utero. *Am. J. Dis. Child.* 48, 1316, (1934).
9. DYMLING, J. F., BECKER, D. V.: Occurrence of hyperthyroidism in patients receiving thyroid hormone (letter to the editor). *J. clin. Endocr.* 27, 1487 (1967).
10. EAYRS, J. T.: Effects of thyroid hormones on brain differentiation. *Brain-Thyroid Relationships Ciba Foundation Study Group No. 18.*
11. EICKENBUSCH, W., HAUPT, E., LAHRTZ, Hg., LEYBOLD, K.: Klinischer Beitrag zur Frage der optimalen Darreichung von Schilddrüsenhormonen. *Dtsch. med. Wschr.* 94, 2478 (1969).
12. EMRICH, D.: Die intrathyreoidalen Jodfehlverwertungen. *Med. Klin.* 59, 1409 (1964).
13. FENDEL, H.: Das Karpogramm als Hilfsmittel bei der Behandlung von Schilddrüsenfunktionsstörungen im Kindesalter. *Mtschr. Kinderheilk.* 113, 285 (1965).
14. FOLDENAUER, A.: Hormontherapie der endemischen Struma mit Novothyral^R. *Münch. med. Wschr.* 112 II, 1485 (1970).
15. FOLDENAUER, A., HECKELMANN, A., BÖHM, P.: Schilddrüsen-therapie mit Novothyral^R. *Med. Klin.* 64, 973 (1969).
16. FOLDENAUER, A., MEYNEN, Ch., BÖHM, P.: Über das Verhalten des $PB^{127}I$ im Serum nach Verabreichung jodhaltiger Substanzen, insbesondere Röntgenkontrastmittel. *Dtsch. med. Wschr.* 92, 745 (1967).

17. GRAUL, E. H., STUMPF, W.: Schilddrüsenfunktions-Diagnostik mit Radiojod ohne Inkorporierung des Radionuklids. Dtsch. med. Wschr. 88, 1886 (1963).
18. HARNACK v., G. A.: Die Langzeit-Behandlung hypothyreotischer Kinder. Ärztl. Jugendk. 58, 384 (1968).
19. HEINZE, H. G., BECKEBANS, J., FREY, K. W., PABST, H. W., RICHTER, J., SCHWARZ, K., SCRIBA, P. C.: Über die Schilddrüsenfunktion der endemischen Struma. Fortschr. Röntgenstr. 110, 717 (1969).
20. HORSTER, F. A.: Zur Diagnose und medikamentösen Therapie der blanden Struma. Therapiewoche 20, 36, 2005 (1970).
21. HORSTER, F. A., BÖHM, C.: Zur Diagnostik und Therapie von Schilddrüsenkrankheiten. Scripta Medica Merck 2.
22. HORSTER, F. A., KLEIN, E.: Die Anwendung von radioaktivem Trijodthyronin zur Diagnostik der Schilddrüsenfunktion in vitro. Dtsch. med. Wschr. 89, 983 (1964).
23. HORSTER, F. A., OBERDISSE, K., REINWEIN, D.: Therapeutische Erfahrungen mit einem neuen Kombinationspräparat der Schilddrüsenhormone L-Thyroxin und L-Trijodthyronin. Verh. dtsch. Ges. inn. Med. 74, 1203 (1968).
24. HORSTER, F. A., REINWEIN, D.: Zur Strumabehandlung mit Schilddrüsenhormonen. Ergebnisse einer klinischen Prüfung. Münch. med. Wschr. 110, 2822 (1968).
25. KARMEN, A., WROBLEWSKI, F., LA DUE, J. S.: Transaminase-Activity in human blood. J. clin. Invest. 34, 126 (1955).
26. KILPATRICK, R., MILNE, J. S., RUSHBROOKE, M., WILSON, E. S. B., WILSON, G. M.: A Survey of thyroid enlargement in two general practices in Great Britain. Brit. Med. J. 1963/I, 29.
27. KLEIN, E.: Biosynthese und Stoffwechsel der Schilddrüsenhormone. Möglichkeiten der modernen Laboratoriumsdiagnostik von Schilddrüsenenerkrankungen. Dtsch. med. Wschr. 85, 2016 (1960).
28. KLEIN, E.: Therapie der juvenilen blanden Struma. Dtsch. med. Wschr. 89, 190 (1964).
29. KLEIN, E.: Strumen im Wachstumsalter. Internist 6, 30 (1965).
30. KLEIN, E.: Die konservative Behandlung der Schilddrüsenkrankheiten. Chirurg 39, 149 (1968).
31. KLEIN, E., BLAESER, W.: Die Therapie der juvenilen Struma. Dtsch. med. Wschr. 94, 609 (1969).
32. KLUWE, H., FARSCHIDPUR, D.: Fehldiagnosen der Hypothyreose. Dtsch. med. Wschr. 88, 2456 (1963).

33. KNORR, D., FREISLEDERER, W.: Klinische Erfahrungen mit Trijodthyronin in der Kinderheilkunde. Münch. med. Wschr. 101, 718 und 767 (1959).
34. LABHART, A.: Klinik der inneren Sekretion. Springer, Berlin-Göttingen-Heidelberg (1957).
35. LAUE, D.: Schilddrüsen-Funktionsanalyse. Dtsch. Ärzteblatt Nr. 15, 859 (1968).
36. LAVIETES, P. H., EPSTEIN, F. H.: Thyroid therapy of myxedema: a comparison of various agents with a note on the composition of thyroid secretion in man. Ann. Intern. Med. 60, 79 (1964).
37. LAWSON, D.: On the prognosis in cretinism. Arch. Dis. Childhood 30, 75 (1955).
38. MALAMOS, B., KOUTRAS, D. A., KOSTAMIS, P., KRALIOS, A. C., RIGOPOULOS, G., ZEREFOS, N.: Endemic goiter in Greece: Epidemiologic and genetic studies. J. clin. Endocr. 26, 688 (1966).
39. MASSIMO, L., CIOFFI, V.: Studio auxologico su 20 casi di ipotiroidismo. (Auxologische Untersuchungen bei 20 Fällen von Hypothyreoidismus). Aggiorn. pediat. 18, 399 (1967). Aus: Zentralblatt f. die ges. Kinderheilkunde 106, 359 (1969).
40. MC GIRR, M., GREIG, W. R.: Epidemiology of thyroid disease. Proc. Roy. Soc. Med. 61, 385 (1968).
41. MEREDITH: Normalmaße des Kindes. Aus: Lehrbuch der Pädiatrie. Fanconi/Wallgren.
42. MONEY, J., LEWIS, V.: Longitudinal study of intelligence quotient in treated congenital hypothyroidism. Brain-Thyroid Relationships Ciba Foundation Study Group No. 18.
43. OBERDISSE, K., KLEIN, E.: Die Krankheiten der Schilddrüse. Thieme, Stuttgart (1967).
44. ODDIE, T. H., FISCHER, D. A.: Protein-bound iodine level during childhood and adolescence. J. clin. Endocr. 27, 89 (1967).
45. PORTHEINE, H., ZAMBOCH, G.: Zur Therapie des Zwergwuchses. Med. Klin. 63, 842 (1968).
46. PRADER, A.: Das Wachstum des Menschen in ärztlicher Sicht. Schweiz. med. Wschr. 89, 167 (1959).
47. PRADER, A., TANNER, J. M., HARNACK v., G. A.: Catch-up growth following illness or starvation. The Journal of Pediatrics 62, 646 (1963).
48. RAMDOHR, B.: Vorläufige Ergebnisse der klinischen Prüfung eines neuen Präparates zur Schilddrüsen substitutionstherapie. Arzneim.-Forsch. (Drug Res.) 18, 501 (1968).

49. RAMDOHR, B., FREYSCHMIDT, P.: Gleichzeitige Verabfolgung von L-Thyroxin und L-Trijodthyronin an Patienten mit Schilddrüsenfunktionsstörungen. Münch. med. Wschr. 110, 2300 (1968).
50. REINWEIN, D.: Über die Pathogenese der Struma. Dtsch. med. Wschr. 88, 2493 (1963).
51. RICHTER, J., BECKEBANS, J., FREY, K. W., SCHWARZ, K., SCRIBA, P. C.: Schilddrüsenfunktion bei sogenannter euthyreoter Struma. Münch. med. Wschr. 109, 2625 (1967).
52. RICHTERICH, R., LAUBER, K.: Bestimmung des Gesamt-Cholesterins im Serum. Klin. Wschr. 40, 1252 (1962).
53. SACHS, B. A., WOLFMAN, L., MURTHY, G.: Lipid and clinical response to a new thyroid hormone combination. Amer. J. med. Sci. 256, 232 (1968).
54. SCHWARZ, K.: Therapie der Hypothyreose. Internist 4, 312 (1963).
55. SCRIBA, P. C.: Zur klinischen Schilddrüsenfunktionsdiagnostik. Vergleich von Radiojodspeicherungstest, Bestimmung des proteingebundenen Jods und Bindung von Trijodthyronin an Serumproteine. Münch. med. Wschr. 108, 1609 (1966).
56. SCRIBA, P. C., HEINZE, H. G., LANDGRAF, R., FREY, K. W., SCHWARZ, K.: Klinische Bedeutung der Bestimmung der Bindung von T₃ an Serumproteine mittels Dextrangelfiltration. Klin. Wschr. 44, 131 (1966).
57. SCRIBA, P. C., HORN, K.: Pathogenese und internistische Therapie der euthyreoten Struma. Med. Klin. 64, 1737 (1969).
58. SCRIBA, P. C., LANDGRAF, R., HEINZE, H. G., SCHWARZ, K.: Bestimmung der Bindung von Trijodthyronin an Serumproteine mittels Dextran-Gel-Filtration. Klin. Wschr. 44, 69 (1966).
59. SELENKOW, H. A., WOOL, M. S.: A new synthetic thyroid hormone combination for clinical therapy. Ann. intern. Med. 67, 90 (1967).
60. SMITH, D. W., BLIZZARD, R. M., WILKINS, L.: The Mental Prognosis in Hypothyroidism of Infancy and Childhood. A Review of 128 Cases. Pediat. 19, 1011 (1957).
61. SPIESS, H., LÜDERS, D., SCHLANGE, H.: Früherkennung und Entwicklung der angeborenen Hypothyreose. Mschr. Kinderheilk. 116, 317 (1968).
62. STEKELENBURG v., C. J., STOOPE, J. W., STAM v. d., P. J.: Normal values of serum protein bound iodine in healthy children aged between 4 and 13 years. Biochemical evidence for the existence of the juvenile or mid-growth spurt. Acta endocr. 65, 477 (1970).

63. STÖTTER, G.: Die Schilddrüsenhormone in der Therapie. Dtsch. med. J. 15, 661 (1964).
64. SWOBODA, W.: Die Struma im Kindesalter. Päd. Praxis 3, 337 (1964).
65. TANAKA, S., STARR, P.: Clinical observations on serum globulin thyroxine-binding capacity, using a simplified technique. J. clin. Endocr. 19, 84 (1959).
66. TAYLOR, S.: A new thyroid preparation (letter to the editor). Lancet 1961/I, 341.
67. VOGT, D.: Über den gegenwärtigen Stand der Akzeleration in Bayern. Arch. Kinderheilk. 159, 141 (1959).
68. WAYNE, E. J., KOUTRAS, D. A., ALEXANDER, W. D.: Clinical aspects of iodine metabolism. Blackwell Scientific Public., Oxford (1964).
69. WIEBEL, J., STAHNKE, N., MENKING, M., BLUNCK, W.: Dosierung eines Kombinationspräparates aus synthetischem Trijodthyronin und Thyroxin im Kindesalter. Mschr. Kinderheilk. 118, 457 (1970).
70. WILKINS, L.: The effects of thyroid deficiency upon the development of the brain. Mental Retardation, Vol. 39: Research Publications, Association for Research in Nervous and Mental Disease (1962).
71. WILKINS, L.: The diagnosis and treatment of endocrine disorders in childhood and adolescence. 2. Ed. Springfield, III.: Charles C. Thomas Publ. (1966).
72. WOOL, M. S., SELENKOW, H. A.: Physiologic combinations of synthetic thyroid hormones in myxedema. Clin. Pharmacol. Ther. 6, 710 (1965).
73. WROBLEWSKI, F., LA DUE, J. S.: Serum glutamic pyruvic transaminase in cardiac and hepatic disease. Proc. Soc. exp. Biol. Med. 91, 569 (1956).
74. WYSS, F.: Hypothyreose. Schweiz. med. Wschr. 97, 1671 (1967).
75. WYSS, F., STUDER, H.: Peripherer, euthyreoter Hypometabolismus oder sekundäre Hypothyreose? Schweiz. med. Wschr. 93, 1680 (1963).

Herrn Professor Dr. K. BETKE danke ich für die Übernahme des Referates.

Herrn Professor Dr. D. KNORR danke ich für die Überlassung des Themas und für ein einführendes Gespräch.

Herrn Privatdozent Dr. O. BUTENANDT danke ich für Rat und Unterstützung beim Durchführen der Arbeit sowie für die Übernahme des Korreferates.

Herrn Dr. H. FENDEL danke ich für die mir überlassenen Beurteilungen der Knochenkerne und für ein aufklärendes fachliches Gespräch.

L E B E N S L A U F

Am 28. April 1946 wurde ich als Sohn des Polizeibeamten Werner Bellmann und seiner Ehefrau Dorothea Bellmann, geb. Baldauf, in Dresden geboren.

Die erste Lebenszeit verbrachte ich in Bindlach bei Bayreuth. Die Volksschule besuchte ich in Schwäbisch-Gmünd und Göppingen, die Oberschule in Göppingen und Heilbronn. Im Oktober 1966 erwarb ich am Robert-Mayer-Gymnasium in Heilbronn das Reifezeugnis.

Nach einem Wartesemester in Tübingen begann ich im Sommersemester 1967 das Medizinstudium in München. Im April 1968 bestand ich hier das Vorphysikum und im Oktober 1969 das Physikum. Am 19. Februar 1973 beschloss ich das Studium mit dem medizinischen Staatsexamen.

